

Untersuchungen zur Epidemiologie, Klinik
und Diagnostik des Morbus Crohn

Erwin Attenberger

1482

Aus der II. Medizinischen Klinik
der Universität München
(Direktor: Prof. Dr. G. Paumgartner)

UNTERSUCHUNGEN ZUR EPIDEMIOLOGIE, KLINIK UND DIAGNOSTIK
DES MORBUS CROHN

Ergebnisse einer Langzeitstudie an 46 Patienten im Vergleich
mit der Literatur.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu
München

vorgelegt von

Erwin Attenberger
aus Freising

München 1982



Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Eisenburg
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. G. Paumgartner
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 3. Aug. 1982

Herrn Prof. Dr. J. Eisenburg danke ich für die Überlassung des Themas, sowie für die freundliche Förderung und wissenschaftliche Betreuung während dieser Arbeit.

Herrn Dr. W. Kruis danke ich für seine kollegiale Hilfestellung, für seine zahlreichen Anregungen und hilfreichen Ratschläge.

Gewidmet meiner Frau Elisabeth und meiner Tochter Ulrike.

INHALTSVERZEICHNIS

Teil I

1	Einleitung	Seite	1
2	Patienten		2
3	Ätiologische Hypothesen		4
3.1	Übertragbares Agens		4
3.2	Viren		10
3.3	Bakterien		14
3.4	Immunpathogenese		16
3.4.1	Rolle des Immunsystems bei der Entstehung der Gewebeveränderungen		16
3.4.1.1	Antikörper-vermittelte Reaktionen		16
3.4.1.2	Reaktionen des zellulären Immunsystems		18
3.4.2	Bedeutung des Immunsystems bei der Disposition zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen		20
3.5	Ernährung		21
3.6	Zusammenfassung		22

Teil II

4	Eigene Untersuchungsergebnisse und Langzeitbeobachtungen		23
4.1	Epidemiologie		23
4.1.1	Incidenz und Prävalenz		23
4.1.2	Geschlechtsverteilung		28
4.1.3	Altersverteilung		29
4.1.4	Ausbildung, berufliche Stellung		30
4.1.5	Vergleich der Erkrankungshäufigkeit zwischen Stadt- und Landbevölkerung		31
4.1.6	Familienstand und Religion		31
4.1.7	Mortalität		32
4.1.8	Eigene Ergebnisse zur Epidemiologie des Morbus Crohn		35

4.2	Familiäres Vorkommen des Morbus Crohn	Seite 46
4.2.1	Häufigkeit des familiären Auftretens	46
4.2.2	Beziehung zur Colitis ulcerosa	47
4.2.3	Beziehung zur Spondylitis ankylopoetica und Sacroiliitis	48
4.2.4	HLA-Untersuchungen	50
4.2.5	Genetische Modelle	51
4.2.6	Eigene Ergebnisse	53
4.2.6.1	Kasuistik	53
4.2.6.2	HLA-Untersuchungen	54
4.3	Lokalisation und Ausdehnung der Erkrankung	56
4.3.1	Häufigkeit und Verteilung makroskopischer Läsionen am Gastrointestinaltrakt	56
4.3.2	Ausbreitung der Erkrankung	60
4.3.3	Eigene Ergebnisse	62
4.3.4	Der Morbus Crohn als eine diffuse Erkrankung des gesamten Gastrointestinaltraktes	64
4.4	Symptomatik und Befunde bei Morbus Crohn	66
4.4.1	Initialsymptomatik	66
4.4.2	Symptomatik im weiteren Verlauf der Erkrankung	68
4.4.2.1	Abdominalschmerzen	68
4.4.2.2	Stuhlverhalten	70
4.4.2.3	Gewichtsverlust	71
4.4.2.4	Fieber	72
4.4.2.5	Weitere abdominale Symptome	72
4.4.2.6	Allgemeine Krankheitserscheinungen	72
4.4.3	Symptomatik bei atypischer Lokalisation der Erkrankung	72
4.4.3.1	Ösophagus	72
4.4.3.2	Magen und Duodenum	73
4.4.3.3	Appendix	75
4.4.3.4	Rektumerkrankung	76

4.4.4	Körperliche Untersuchungsbe- funde bei Morbus Crohn	Seite 77
4.4.5	Eigene Ergebnisse	78
4.4.5.1	Häufigkeit der Symptome der Crohnschen Krankheit	78
4.4.5.2	Beschreibung der Symptomatik	86
4.4.5.2.1	Abdominalschmerzen	86
4.4.5.2.2	Stuhlverhalten	87
4.4.5.2.3	Körpergewicht	89
4.4.5.2.4	Weitere Symptome	89
4.4.5.3	Symptomatik bei atypischer Lokali- sation der Erkrankung	90
4.4.5.4	Körperliche Untersuchungsbefunde	91
4.5	Extraintestinale Manifestation des Morbus Crohn	93
4.5.1	Spezifische Organmanifestation	93
4.5.1.1	Analregion	93
4.5.1.2	Weitere spezifische Organmanifesta- tionen	97
4.5.1.3	Eigene Ergebnisse	99
4.5.2	Unspezifische Mitreaktion extra- intestinaler Organe	100
4.5.2.1	Unspezifische Veränderungen der Haut und Mundschleimhaut bei Morbus Crohn	101
4.5.2.2	Unspezifische Veränderungen der Augen bei Morbus Crohn	102
4.5.2.3	Unspezifische Veränderungen der Gelenke und Knochen bei Morbus Crohn	102
4.5.2.4	Eigene Ergebnisse	104
4.5.2.5	Unspezifische Veränderungen der Leber bei Morbus Crohn	107
4.5.2.5.1	Klinischer Befund	108
4.5.2.5.2	Histologie	108
4.5.2.5.3	Laborchemische Parameter (Bromsulpha- lein-Test, Alkalische Phosphatase, Transaminasen)	110
4.5.2.5.4	Eigene Ergebnisse	111
4.5.2.5.5	Diskussion	112
4.5.2.6	Unspezifische Veränderungen der Lunge bei Morbus Crohn	114

4.6	Komplikationen	Seite	114
4.6.1	Lokale Komplikationen		114
4.6.1.1	Fisteln		114
4.6.1.1.1	Ätiologie und Pathogenese		114
4.6.1.1.2	Häufigkeit		115
4.6.1.1.3	Symptomatik		116
4.6.1.1.4	Innere Fisteln		117
4.6.1.1.5	Enterocutane Fisteln		119
4.6.1.1.6	Eigene Ergebnisse		120
4.6.1.2	Ileus		120
4.6.1.3	Akute intestinale Blutungen		123
4.6.1.4	Darmperforation bei Morbus Crohn		124
4.6.1.5	Toxisches Megakolon		125
4.6.1.6	Pseudopolypenbildung bei Morbus Crohn		126
4.6.1.7	Retroperitoneale Abszesse		127
4.6.1.8	Hydronephrose und Hydroureter		128
4.6.1.9	Postoperative Rezidive		130
4.6.1.10	Morbus Crohn und Karzinom		132
4.6.1.10.1	Dünndarm		133
4.6.1.10.2	Dickdarm		134
4.6.1.10.3	Karzinomentstehung in funktionell exkludierten Darmsegmenten		135
4.6.1.10.4	Pankreas, Magen, Ösophagus		136
4.6.1.10.5	Symptome		136
4.6.1.10.6	Eigene Ergebnisse		137
4.6.1.11	Komplikationen bei Erkrankung von Magen und Duodenum		138
4.6.2	Systemische Komplikationen		139
4.6.2.1	Malabsorption		139
4.6.2.2	Gallensteine		144
4.6.2.3	Nephrolithiasis		145
4.6.2.4	Endokrinologische Komplikationen		147
4.6.2.5	Systemische Komplikationen bei Er- krankung von Magen und/oder Duodenum		149
4.6.2.6	Amyloidose		150

4.7	Crohn-assoziierte Erkrankungen	Seite 151
4.8	Koexistente Erkrankungen	152
4.9	Weitere Untersuchungsbefunde bei Morbus Crohn	154
4.9.1	Pathologisch-anatomische Befunde	154
4.9.1.1	Makroskopisches Erscheinungsbild	154
4.9.1.2	Histologie	155
4.9.1.2.1	Epitheloidzelliges Granulom	156
4.9.1.2.2	Fissuren	158
4.9.1.2.3	Diffus auftretende Epitheloid- und Riesenzellen	159
4.9.1.2.4	Herdförmige Lymphozytenaggregate	159
4.9.1.2.5	Schleimhautaphthen	159
4.9.1.2.6	Disproportionierte und transmurale Entzündungsausbreitung	160
4.9.1.2.7	Weitere histologische Veränderungen	160
4.9.1.3	Diagnostische Bedeutung der ungezielten Rektumbiopsie und der gezielt entnommenen Kolonbiopsie bei Morbus Crohn	162
4.9.1.3.1	Bedeutung der Rektumbiopsie	162
4.9.1.3.2	Kolonbiopsie bei Morbus Crohn	163
4.9.1.4	Pathogenese und Bedeutung der Granulome bei Morbus Crohn	164
4.9.1.5	Eigene Ergebnisse	166
4.9.2	Röntgenologische Befunde	169
4.9.2.1	Ösophagus	169
4.9.2.2	Magen	170
4.9.2.3	Duodenum	172
4.9.2.4	Dünndarm	174
4.9.2.5	Kolon	178
4.9.2.6	Eigene Ergebnisse	181
4.9.3	Edoskopische Befunde	182
4.9.3.1	Magen und Duodenum	182
4.9.3.2	Kolon	183
4.9.3.3	Eigene Ergebnisse	186

4.10	Der Weg zur Diagnose des Morbus Crohn	Seite 187
4.10.1	Dauer bis zur Diagnosestellung	187
4.10.2	Ort der Diagnosestellung	189
4.10.3	Häufigkeit und Art der Fehldiagnosen	190
4.10.4	Diagnosestellung und diagnostische Wertigkeit von Endoskopie und Radiologie	193
5	Zusammenfassung	195
6	Literaturverzeichnis	197
7	Lebenslauf	246

Teil I

1. Einleitung

Unter dem Namen Ileitis regionalis veröffentlichten Crohn, Ginzburg und Oppenheimer (89) aus dem Mount Sinai Hospital in New York die erste Beschreibung eines einheitlichen Krankheitsbildes, das heute fast ausschließlich nach dem Namen des Erstautors 'Morbus Crohn' benannt wird. Anhand einer Untersuchung an 14 Patienten wurden die charakteristischen klinischen Symptome und die pathologisch-histologischen Befunde dargestellt.

In der Literatur sind mehrere Synonyme bekannt: Enteritis regionalis, Ileitis terminalis und Colitis granulomatosa. Im angelsächsischen Sprachraum sind die Begriffe 'Crohn's disease' bzw. 'chronic inflammatory bowel disease' gebräuchlich, wobei unter der letzten Bezeichnung auch die Colitis ulcerosa sowie nicht klassifizierbare Fälle subsummiert werden.

Der Typus der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, den Crohn und Mitarbeiter beschrieben, wird jedoch wahrscheinlich von Ärzten bereits seit 200 Jahren beobachtet (Übersicht bei Goldstein, 189). Aus dem Jahre 1761 sind von Giovanni Battista Morgagni (1682-1771) Präparatebeschreibungen bei Patienten mit Enteritis bekannt, die sehr wahrscheinlich einer Crohn'schen Erkrankung des terminalen Ileums entsprechen.

Warum die Beschreibung der Erkrankung als Krankheitseinheit jedoch erst relativ spät erfolgte, führt Kyle (298) auf folgende Gründe zurück: bis Ende des 19. Jahrhunderts waren Darminfektionen mit nachfolgenden Schmerzen und Durchfällen in Europa und Nordamerika weit verbreitet. Die damals noch häufig auftretende Abdominal-Tuberkulose maskierte Crohn-typische Erscheinungen. Schließlich machten zunehmende Spezialisierung und verbesserte diagnostische Möglichkeiten sowie wahrscheinlich eine Zunahme der Incidenz eine Abgrenzung der Erkrankung möglich.

Lange Zeit war eine Miterkrankung bzw. eine alleinige Erkrankung des Kolons nicht für möglich gehalten worden. Zeitweise wurde auch eine sogenannte 'rechtsseitige Colitis' von Hughes (241) als eigenständiges Krankheitsbild mit Befall des terminalen Ileums und der rechten Kolonhälfte abgegrenzt. Erst Wells (512) und Cottier (88) beschrieben 20 Jahre nach der Veröffentlichung von Crohn und Mitarbeiter Einzelfälle granulomatöser Colitiden ohne gleichzeitige Dünndarmerkrankung.

Nachdem vor allem aufgrund der Arbeiten von Lockhart-Mummery und Morson (322,323) die histologischen Kriterien der Crohnschen Erkrankung des Dickdarmes klar wurden, hat sich die Erkenntnis durchgesetzt, daß ein mit der Erkrankung des terminalen Ileums identisches Krankheitsbild auch isoliert am Kolon vorkommen kann.

Später wurde deutlich, daß die Crohnsche Krankheit alle Teile des Gastrointestinaltraktes befallen kann (6, 143, 185, 304) und daß sogar systemische Manifestationen auftreten können (214, 343, 410).

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, das klinische Spektrum der Crohnschen Krankheit näher zu umreißen, um die Diagnosestellung, die sich häufig aufgrund der außerordentlichen Vielfalt der klinischen Symptomatik schwierig gestaltet, zu erleichtern. Wie frühere Untersuchungen zeigen, verstreichen vom Zeitpunkt der ersten Symptome bis zur Diagnosestellung oft 4 - 5 Jahre (113, 145). Oft gehen der richtigen Diagnose Fehldiagnosen oder unnötige operative Eingriffe voraus. Retrospektiv wurden in der vorliegenden Untersuchung Gründe, Art und Häufigkeit der Fehldiagnosen zusammengestellt, um dazu beizutragen, falsche diagnostische Wege zu vermeiden und rascher die Erkrankung richtig zu erkennen.

2. Patienten

In den 5 Jahren von 1973 bis 1978 sind zunächst in der ehemaligen I.Medizinischen Klinik der Universität München

und später in der II. Medizinischen Klinik des Klinikums Großhadern 46 Patienten mit Morbus Crohn behandelt worden. Die Diagnosen wurden endoskopisch, radiologisch und/oder histologisch gesichert. Die in der vorliegenden Untersuchung verwendeten Daten wurden den Krankenakten entnommen.

Zur Beurteilung der Entzündungsaktivität wurde, wenn es aufgrund der vorhandenen Daten möglich war, der von Best und Mitarbeitern (44) entwickelte Aktivitätsindex (CAI) errechnet (Tab. 1).

Tab. 1: Aktivitätsindex (CAI) für Morbus Crohn nach

<u>Best et al.</u>			
1. Anzahl der Durchfälle/Woche	mal	2	=
2. Bauchschmerzen (täglich/Woche) 0 = keine, 1 = leichte, 2 = mäßig, 3 = stark	mal	5	=
3. Allgemeinbefinden (täglich/Woche) 0 = im allgemeinen gut, 1 = nicht ganz gut, 2 = schlecht, 3 = sehr schlecht, 4 = unerträglich	mal	7	=
4. Systemische Zeichen: Schleimhaut-Hautzeichen Augenentzündung Analfissuren, Analfisteln andere Fisteln Temperatur rektal über 37,5° C	jedes mal	20	=
5. Symptomatische Durchfallbehandlung	mal	30	=
6. Abdominale Resistenz 0 = nein, 20 = fraglich, 30 = sicher			=
7. Hämatokrit Frauen: 42 minus Hkt, Männer: 47 minus Hkt,	mal	6	=
8. Körpergewicht (1 minus Gewicht/Normalgewicht) Normalgewicht der Geigy-Tabellen	mal	100	=

Aktivitätsindex (Summe)

Bewertung: unter 150: inaktives oder nur gering aktives Stadium

über 150: akuter Schub

3. Ätiologische Hypothesen

In der letzten Zeit ist die schon seit Jahren schwelende Diskussion über die Ätiologie des Morbus Crohn neu belebt worden. Seit der Erstbeschreibung der Erkrankung durch Crohn und Mitarbeiter (89) im Jahre 1932, die den intestinalen Krankheitsprozeß als eigenständig einstufen und von der Darmtuberkulose abgrenzten, sind verschiedene Hypothesen über die Krankheitsursache entwickelt worden, die von der infektiösen über die autoimmune bis hin zur psychosomatischen Genese reichen (425). Erst in den letzten Jahren haben neue kulturelle und morphologische Untersuchungen, die im folgenden dargestellt werden, weitere Erkenntnisse und damit einen gewissen Fortschritt in der Aufklärung der Ätiologie gebracht, ohne daß diese jedoch letztlich geklärt wäre.

3.1. Übertragbares Agens

Nachdem Mitchell und Rees 1969 (364) über ihren erfolgreichen Versuch, durch Injektion von Lymphgewebe von Sarkoidose-Patienten Sarkoid-Granulome in Pfoten von CBA-Mäusen hervorzurufen, berichtet hatten, wiederholten sie 1970 (365) wegen der histologischen Ähnlichkeiten zwischen Sarkoidose und Morbus Crohn ihre Untersuchungen mit Homogenaten aus Lymphknoten und terminalem Ileum eines Crohn-Patienten. Die Injektion dieser Homogenate in Pfoten von CBA-Mäusen führte lokal zu epitheloidzelligen Granulomen: frühe Granulome (d.h. 26 - 46 Tage nach Injektion) fanden sich bei 5 von 8 Mäusen, späte Granulome (d.h. 169 - 500 Tage nach Injektion) bei 8 von 24 Mäusen (365); zusätzlich fanden sich bei 2 von 10 Mäusen granulomatöse Veränderungen am terminalen Ileum. Durch ihren erfolgreichen Übertragungsversuch konnten Mitchell und Rees der ätiologischen Hypothese eines infektiösen Agens erneut Gewichtung verschaffen. In der Folgezeit wurden in wenigstens zehn Arbeiten erfolgreiche Übertragungsversuche be-

richtet (69, 70, 73, 104, 366, 367, 368, 473, 495, 496). Doch nicht nur in Mäusepfoten wurden Homogenate inokuliert (69, 73, 366, 367, 368, 495, 496); 1973 übertrugen Cave und Mitarbeiter (69) diese Experimente auf Kaninchen, indem sie Crohn-Homogenate in die Wand des terminalen Ileums injizierten, um ein dem Menschen ähnlicheres Tiermodell zu gewinnen (72). Sie fanden innerhalb eines Beobachtungszeitraumes von 12 - 36 Wochen Crohn-typische granulomatöse Veränderungen mit Epitheloid- und Riesenzellen in der Darmwand, den drainierenden mesenterialen Lymphknoten und in der Leber (69). In einer Kontrollgruppe, der Homogenate aus nicht-erkranktem menschlichen Ileum injiziert wurde, fanden sich keine pathologischen Veränderungen (69).

Eine bessere Charakterisierung des vermutlichen übertragbaren Agens gelang zunächst Cave (70), später auch Mitchell und Rees (367, 368): die Fähigkeit der Homogenate zur Induktion von Granulomen blieb auch nach Filtration durch ein 200 μ m Filter erhalten, wobei Zellen und herkömmliche Bakterien eliminiert wurden. Es muß also ein Agens in der Größenordnung unter 200 μ m übertragen worden sein, ein Bereich, der mit der Größe von Viren zu vereinbaren ist, aber auch für ein Agens, das nach Verformung eine entsprechende Porengröße passieren kann, wie es für die L-Formen von Bakterien bekannt ist (70, 425). Cave und Mitarbeiter verabreichten 19 Kaninchen in die Wand des terminalen Ileums gefilterte Homogenate aus erkranktem Ileum- und Kolongewebe von mehreren Crohn-Patienten. Dabei zeigten diese Tiere gegenüber einer Kontrollgruppe deutlichen Gewichtsverlust als klinisches Zeichen. Makroskopisch fanden sich bei 8 der 19 Tiere Crohn-ähnliche Veränderungen wie Verdickung der Wand des terminalen Ileums, Schleimhautulcerationen, Kopfsteinpflasterrelief und sogenannte 'skip lesions'; granulomatöse Veränderungen zeigten 9 der 19 Tiere sowohl am Injektionsort, als auch proximal und distal davon (70).

Als weiteren Hinweis dafür, daß es sich bei dem übertragbaren Agens um einen lebenden Mikroorganismus handeln könnte, können die Passageversuche zunächst von Mitchell (366, 367, 368), später auch von Cave (70) gewertet werden. Dabei wurden durch menschliches Crohn-Gewebe induzierte granulomatöse Veränderungen bei Mäusen auf andere Mäuse (366, 367, 368), oder von Kaninchen auf andere Kaninchen übertragen (70).

Aus den granulomatös veränderten Mäusepfoten der ersten Versuchsreihe (365) wurden Homogenate genommen und erneut in Mäusepfoten eingepflegt; wiederum entwickelten sich Granulome innerhalb eines Zeitraumes von 151 - 365 Tagen (365). Cave und Mitarbeiter verabreichten Homogenate, die aus granulomatös veränderten Ileumabschnitten und mesenterialen Lymphknoten von Kaninchen gewonnen wurden, vier Kaninchen intravenös und sieben Kaninchen lokal in die Wand des terminalen Ileums. Nach 9 Monaten konnten bei 5 der 11 Kaninchen eine Wandverdickung des terminalen Ileums und bei 4 Kaninchen granulomatöse Schleimhautveränderungen nachgewiesen werden. Die Applikationsweise der Homogenate (intravenös oder lokal) spielte in der Ausbildung der Veränderungen keine Rolle (70). Reihenpassageversuche sind von Mitchell und Rees berichtet worden, wobei sich durch Crohn-Homogenate induzierte granulomatöse Veränderungen in Mäusepfoten von einer Generation auf die nächste übertragen ließen bei insgesamt vier aufeinanderfolgenden Generationen (368). Entsprechende Veränderungen konnten auch nach mehrmaliger Passage in einer Gewebekultur erzielt werden (38).

Weitere Beobachtungen scheinen die pathogenetische Bedeutung des Übertragungsphänomens zu betonen. Bereits 1970 fanden Mitchell und Rees bei 2 von 10 Mäusen, denen Homogenate in die Pfoten inokuliert wurden, granulomatöse Veränderungen am terminalen Ileum (366). Bei späteren Versuchen (367) führte die Einimpfung von Crohn-Homogenaten in Pfoten, intraperitoneal und intravenös zur Bildung von Epitheloid- und Riesenzellgranulomen in mesenterialen Lymphknoten und terminalem Ileum, aber auch in Leber und

Milz 15 - 17 Monate nach Inokulation. Die Ausbildung der Granulome war dabei wie bei Cave (70) unabhängig von der Applikationsweise. Entsprechende Granulome waren jedoch nicht nachweisbar bei Injektion von autoklavierten Crohn-Homogenaten oder Homogenaten aus normalem Darmgewebe (367). Bei ihren Übertragungsversuchen konnten weder Mitchell und Rees in früheren Arbeiten (365, 367) noch Cave und Mitarbeiter in einer neueren Untersuchung (73) einen Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit der Granulombildung sowie der histologischen Struktur der Granulome bei normalen und immunsupprimierten (mittels Thymektomie und Ganzkörperbestrahlung) CBA-Mäusen feststellen, so daß anscheinend im Tierversuch keine Abhängigkeit der Übertragung von der Funktionsfähigkeit des Immunsystems besteht. In ihrem bisher letzten Versuch konnten Cave, Mitchell und Brooke (73) durch Inokulation von frischen und auf -70°C abgekühlten Homogenaten aus erkranktem menschlichen Ileum-, Kolon- und Lymphknotengewebe auf normale und immunsupprimierte CBA-Mäusepfoten sowohl lokal an den Pfoten als auch an Darm, Leber, Milz und intraperitoneal granulomatöse Veränderungen erzeugen. Faßt man die Ergebnisse der bisherigen Übertragungsversuche zusammen, so scheint es, daß Ileum, Kolon und regionale Lymphknoten von Morbus Crohn-Patienten ein infektiöses Agens mit einer Größe von unter $200\text{ }\mu\text{m}$ enthalten; dieses Agens induziert einen langsam sich entwickelnden, granulomatösen Prozeß, der mit der Crohnschen Erkrankung beim Menschen vergleichbar ist (72). Jedoch fehlen zur eindeutigen ätiologischen Zuordnung vier wichtige Kriterien: Reproduzierbarkeit, Uniformität, Spezifität sowie einheitliche Interpretation der Befunde (446).

Reproduzierbarkeit

Über die erfolgreiche Übertragung charakteristischer Granulome bei Mäusen und Kaninchen ist von Forschergruppen in London (69, 70, 73, 365, 366, 367), New York (495, 496) und Dublin (104) berichtet worden. Die Arbeitsgruppen um Heathly und Bolton veröffentlichten wiederholt negative Versuchsergebnisse (47, 219) bei Mäusen, Ratten, Kaninchen und Meer-

schweinchen. Sie verwendeten granulomhaltiges Gewebe von 24 Crohn-Patienten, injizierten die Homogenate in Pfoten, Darmwand und Augenlider von über 400 normalen und immunsupprimierten Tieren und konnten trotz eines Beobachtungszeitraumes von bis zu 500 Tagen kein einziges Granulom finden.

Uniformität

Selbst jene Arbeitsgruppen, die Crohn-ähnliche granulomatische Veränderungen erzeugen konnten, beschreiben verschiedene experimentelle Methoden und verschiedene Charakteristika der Läsionen. Die Londoner Gruppe berichtet über frühe Granulome nach 26 Tagen (365) und späte Granulome nach 6 - 24 Monaten (365, 366, 367, 368) durch Injektion von Homogenaten aus Lymphknoten und Darmgewebe in Mäusepfoten. Die New Yorker Gruppe bestätigt diese Ergebnisse für Homogenate aus Lymphknoten (495); bei Homogenaten aus Darmgewebe beschreiben sie jedoch ausgedehnte Granulombildungen innerhalb von 25 Tagen, die jedoch zum größten Teil nach 150 Tagen verschwunden waren (496). Die Londoner Gruppe berichtete über eine disseminierte viszerale Granulombildung nach Injektion in Mäusepfoten (73, 365, 367), während in New York dieses Phänomen nie beobachtet worden ist (496). Taub und Mitarbeiter fanden die Granulombildung nur auf dem Injektionsort beschränkt (496).

Auf der einen Seite beschrieben die Gruppen in London (69, 70) und Dublin (104) Kaninchen mit epitheloidzelligen Granulomen und makroskopisch Crohn-ähnlichen Darmveränderungen und Gedeihstörungen nach Injektion der Homogenate in das Ileum, während auf der anderen Seite in Chicago nach Injektion der Homogenate in Kaninchen-Kolon nur ungewöhnliche entzündliche Reaktionen beobachtet wurden, jedoch keine Granulome oder charakteristische Crohn-Veränderungen (473).

Spezifität

Keine Gruppe konnte bisher das Phänomen der Übertragung von Granulomen als spezifisch für den Morbus Crohn betrachten. Taub et al. in New York und Cave et al. in

London stimmen überein, daß Kolon-Homogenate von Patienten mit Colitis ulcerosa die gleiche Fähigkeit zur Übertragung von Granulomen besitzen (71, 367, 495). Gewichtiger sind jedoch die Beobachtungen in New York und Dublin, daß Homogenate aus normalem Darmgewebe Granulome in Mäusepfoten (496) und Kaninchenileum (104) mit der gleichen Regelmäßigkeit hervorrufen, wie es Homogenate bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa tun. Donnelly (104) fand bei 21% seiner Versuchstiere, denen Crohn-Homogenate injiziert worden waren, Crohn-ähnliche Veränderungen im Bereich des terminalen Ileums wie Verdickung, Adhäsionen, transmurale Entzündung, jedoch bei 58% der Versuchstiere mit Homogenaten aus normalem Darmgewebe.

Alle 4 Patienten, aus deren Gewebe Homogenate gewonnen wurden, zeigten Crohn-typische histologische Veränderungen (104); interessant erscheint dabei jedoch, daß Homogenate von den beiden Patienten, die histologisch Granulome zeigten, bei Kaninchen keine granulomatösen Veränderungen bewirkten.

Simonowitz und Mitarbeiter (473) fanden nach Injektion von Gewebekomogenaten von Morbus Crohn- und Colitis ulcerosa-Patienten sowie von einer nicht erkrankten Kontrollgruppe in das Colon ascendens von 20 Kaninchen nach einer Beobachtungszeit von 1 Jahr nur graduelle Unterschiede in der Ausbildung unspezifischer entzündlicher Veränderungen; jedoch waren Veränderungen wie Verdickung der Darmwand, Verdickung der Schleimhautfalten, Unregelmäßigkeiten der Schleimhautoberfläche, Hyperplasie mesenterialer Lymphknoten und Makrophagenansammlungen bei der Crohn-Gruppe ausgeprägter nachzuweisen.

Spezifische Granulome und andere Crohn-typische Veränderungen fanden sich jedoch nicht (473). Im Gegensatz zu diesen Befunden betonte die Londoner Gruppe, daß bei keiner ihrer Untersuchungen (38, 69, 70, 73, 365, 366, 367, 368) in Kontrollgruppen mit Homogenaten aus normalem Gewebe jemals granulomatöse Veränderungen aufgetreten waren.

Interpretation der Befunde

Die Interpretation der erwähnten Befunde beinhaltet die Frage nach der pathogenetischen Bedeutung des Phänomens der Übertragung von Granulomen. Von der Möglichkeit zur Induktion von Granulomen in Mäusepfoten oder Kaninchentileum zur Reproduzierbarkeit der Crohnschen Erkrankung ist ein weiter Weg (446). Obwohl Cave et al. zwischen den induzierten Läsionen an Kaninchendarm und den makroskopischen und mikroskopischen Veränderungen beim Morbus Crohn starke Übereinstimmung fand (70), besaßen für Simonowitz et al. die beschriebenen Veränderungen (473) nur vage oder geringe Ähnlichkeit mit Crohn-Läsionen beim Menschen. Während Mitchell und Rees (367) sowie Cave und Beeken (38) aus den Reihenübertragungsversuchen sowie der Hitzeinaktivierung schließen, daß es sich bei dem übertragenen Agens vermutlich um einen lebenden Mikroorganismus handelt wobei ihr Schluß noch durch die verschiedenen Virennachweise (siehe nächstes Kapitel) gestärkt wird, haben Sachar und Mitarbeiter (444, 496) sowie Simonowitz (473) aufgezeigt, daß die Ergebnisse ihrer Tierversuche auch vereinbar sind mit der chemischen Natur von Agentien, die Lymphokinine- und Makrophagen-anziehenden Faktoren entsprechen und die nach Übertragung aus menschlichem Crohngewebe die beschriebenen Läsionen im Wirtsgewebe bewirken könnten. Dabei würde es sich um Faktoren handeln, die für die Ätiologie chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen ohne Bedeutung sind (496).

Zusammenfassend gesehen erscheint die pathogenetische Bedeutung des Phänomens der Übertragung von Granulomen noch völlig ungeklärt.

3.2. Viren

Bereits 1962 versuchten Schneirson und Mitarbeiter (454) kulturell Viren aus Crohn-Gewebe anzuzüchten, was jedoch mißlang. Die Übertragungsversuche von Mitchell und Rees (367) sowie von Cave und Beeken (38) waren jedoch der

Anlaß, der möglichen viralen Genese der Crohnschen Krankheit weiter nachzugehen. 1973 gelang es, Cytomegalie- und Herpesviren aus Crohn-Gewebe anzuzüchten (142). In den Untersuchungen von Järnerot (247), Grotsky (203) und Roche (427) ließ sich jedoch die ätiologische Bedeutung dieser Viren nicht sichern. 1974 gelang es der Gruppe um Aronson (20) aus Vermont, in einer menschlichen Lungenfibroblastenkultur (WI 38) ein übertragbares Agens anzuzüchten, das einen signifikanten zytopathogenen Effekt induzierte; positive Kulturen waren bei 10 von 18 Patienten mit Morbus Crohn nachgewiesen worden. Diese Versuche sowie die Versuche von Beeken (38) lassen aufgrund der erfolgreichen Kultivierung zytopathischer Agenten aus Lymphknoten oder Darmgewebe von Crohn-Patienten eine Virusinfektion als ätiologischen Faktor wahrscheinlich werden. Dennoch ist die Charakterisierung der vermuteten Viren durch die Verwendung von Gewebekulturen, die oft nur kurzlebige und gewöhnlich unvollständige zytopathische Effekte zeigten, behindert worden.

Erst durch die Verwendung einer neuen Gewebekultur (continuous rabbit ileum) gelang Gitnick in Los Angeles (177) die Kultivierung von Virus-Partikelchen aus Filtraten von erkranktem menschlichen Darmgewebe, die reproduzierbare und vollständige zytopathische Effekte lieferten. Später gelang es Gitnick (178) auch, Viruspartikelchen auf den Gewebekulturen elektronenoptisch nachzuweisen. Die weitere elektronenoptische und physikochemische Charakterisierung der in Vermont und Los Angeles isolierten Partikelchen läßt ein RNA-Virus vermuten (21, 181, 517). Die Virus-Partikelchen zeigten Äther- und Hitze-stabilität bis 56°C sowie Säurestabilität bis pH 3. Anreicherung der Kulturen mit DNS-Inhibitoren (Methotrexat, 5-Jod-Desoxyuridin) konnte die zytopathischen Effekte nicht verhindern. Elektronenmikroskopisch fanden sich kubische Partikel mit einer Größe von 55 - 65 μm und einem dichten Innenkörper, die im Zytoplasma nicht in Kernnähe lokalisiert waren (181, 517). Bei diesen Untersuchungen konnte die früher von Gitnick (178) vorgetragene Hypothese,

es würde sich aufgrund der elektronenoptischen Struktur und der damals festgestellten Größe von 20 - 30 μm um ein Picorna-Virus handeln, nicht bestätigt werden. Die Größe von 55 - 65 μm , die physikochemischen Eigenschaften sowie die schwierige Kultivierung ließen bei den nachgewiesenen Partikelchen an ein Virus aus der Gruppe der Reoviriden-Viren denken. Diese Annahme stützen die Untersuchungen von Whorwell und Mitarbeiter (516, 517) die die Entstehung zytopathischer Effekte durch Zugabe von Antiserum gegen das sogenannte 'Nebraska-calf-diarrhea'-Virus verhindern konnten. Dieses Virus gehört als Rota-Virus zur Gruppe der Reoviriden-Viren und ist antigenetisch verwandt mit dem beim Menschen vorkommendem Rotavirus. Dieses Virus ist eine hauptsächliche Ursache des infektiösen Enteritis bei Kindern. Es kann auch bei älteren Kindern und Erwachsenen zur Erkrankung führen, jedoch verläuft die Infektion hier gewöhnlich asymptomatisch (526).

Serologische Untersuchungen von de Groote (202) und Greenberg (196) sprechen jedoch gegen die Annahme einer Rotavireninfektion bei Crohn-Patienten. Messungen der Rota-Virus-Antikörperspiegel bei belgischen Crohn-Patienten und Crohn-Patienten, bei denen das sogenannte 'Vermont-Virus' isoliert wurde, erbrachten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Antikörper-Titern bei Crohn-Patienten und einer Kontrollgruppe (202). Greenberg (196), der neben den Rota-Virus-Antikörperspiegeln auch die Antikörperspiegel gegen das Norwalk-Virus, das ebenfalls mit Durchfällen in Verbindung gebracht wird, untersuchte, fand ebenfalls keine signifikanten Titerabweichungen zwischen Crohn-Patienten und einer Kontrollgruppe.

Lediglich diese beiden Gruppen von Viren (Rota-Virus und Norwalk-Virus) konnten bisher eindeutig als Ursache akuter Diarrhoen beim Menschen nachgewiesen werden. Das Norwalk-Virus ist der Prototyp einer Gruppe von Viren mit einem Durchmesser von 30 μm , das bei lokalen und epidemischen Diarrhoen bei älteren Kindern und Erwachsenen vorkommt.

Diese Gruppe von Viren ähnelt hinsichtlich morphologischer und biophysikalischer Eigenschaften den Parvo-Viren, jedoch ist eine endgültige Zuordnung noch nicht möglich. Beide beim Menschen vorkommenden Viren verursachen eine akute Erkrankung, eine chronische Infektion ist bisher noch nicht beschrieben worden (526).

Die negativen serologischen Untersuchungen schließen jedoch eine Virusinfektion nicht aus, da möglicherweise bei fehlender immunologischer Spezifität des benützten Antigens spezielle Antikörper nicht erfaßt wurden (202).

Bei ultrastrukturellen Untersuchungen von Dickdarmschleimhautbiopsien von Crohn-Patienten konnten jetzt im Gegensatz zu früheren Befunden (14) ebenfalls Virus-ähnliche Partikel, die im Vergleich mit einer Kontrollgruppe darmgesunder Patienten in signifikanter Häufung vorkommen, nachgewiesen werden. Die Virus-Partikel fanden sich dabei in Epithelzellen und Makrophagen mit einer auffallenden Beziehung zu Ulcerationen (424).

Die dargestellten Übertragungsversuche mit Auslösung zytopathischer Effekte konnten nicht von allen Untersuchern bestätigt werden (411). Die Größenunterschiede bei den elektronenoptisch nachgewiesenen Partikelchen sprechen ebenfalls gegen den Nachweis von Viren. Als Ursache wurde von den Untersuchern das Vorhandensein bzw. Nicht-Vorhandensein einer Proteinhülle angegeben (179, 180, 431). Gegen eine Spezifität der nachgewiesenen Partikelchen spricht auch, daß zytopathische Effekte auch bei anderen gastrointestinalen Erkrankungen (Colitis ulcerosa, Dickdarm-Ca) ausgelöst werden können (39, 177, 411, 516).

Faßt man die verschiedenen Ergebnisse zusammen, so entsteht folgendes Bild:

1. Ein übertragbares Agens, das zytopathische Effekte auslöst, ist bei Patienten mit Morbus Crohn und anderen gastrointestinalen Erkrankungen identifiziert worden.
2. Das Agens besitzt eine Größe zwischen 55 und 65 μm und ist äther-, hitze- und säurestabil.

3. Ein Wachstum in niedriger Titerhöhe ist möglich.
4. Seine Identität (als Virus) ist wahrscheinlich, aber noch unbewiesen.
5. Elektronenmikroskopische Untersuchungen liefern bis jetzt keine sicheren Hinweise.
6. Die ätiologische Bedeutung dieses Agens bei der Crohnschen Erkrankung ist unklar (39, 423)

3.3. Bakterien

Die Rolle von Bakterien in der Pathogenese der Crohnschen Erkrankung ist in der Vergangenheit immer wieder diskutiert worden. Bei Crohn-Patienten enthält die Dünndarmflüssigkeit eine große Anzahl von Anaerobiern (35). Aluwihare (14) fand 1971 bei elektronenmikroskopischen Untersuchungen in 6 von 11 Fällen Bakterienansammlungen in tiefen Schichten der Kolonwand bei intaktem Kolonepithel. Eine Gramfärbung der dargestellten Bakterien war nicht möglich. Die beschriebenen Bakterienansammlungen waren nicht nachweisbar bei Gesunden sowie bei Patienten mit Colitis ulcerosa.

Quantitative Keimbestimmungen aus dem Darmlumen während eines operativen Eingriffes und aus dem Stuhl zeigen eine signifikante Vermehrung von *E.coli* und *B.fragilis* im Ileum und von *E.coli* und *Lactobazillus* im Kolon bei Crohn-Patienten im Vergleich zu Gesunden (269). Die Aktivität der Erkrankung, Darmstenosen oder eine fehlende Ileocaecalklappe waren ohne Einfluß auf die Zusammensetzung der Keimflora im terminalen Ileum. Die Veränderung der Keimflora im Dickdarm war unabhängig von dem Bestehen einer makroskopischen Dickdarmerkrankung. Kulturen von makroskopisch erkrankten Darmsegmenten bei Crohn-Patienten und einer Kontrollgruppe ohne Morbus Crohn, zeigten, daß sich Enterobakterien häufiger in Kulturen mit Crohn-typischem Gewebe fanden (407).

Die Antikörpertiter gegen *E.coli* waren im Serum von Crohn-Patienten im Mittel auf 13,8 erhöht im Vergleich zu 7,9 und 1,5 bei Patienten mit Colitis ulcerosa und einer gesunden Kontrollgruppe (494). Von Schuller und Mitarbeiter

(457) wurden jedoch auch erhöhte Antikörpertiter gegen *Chlamydia lymphogranuloma-venereum* bei Patienten mit Morbus Crohn gemessen.

Parent und Mitchell (404, 405) isolierten aus Resektionspräparaten bei 10 Patienten mit Morbus Crohn sogenannte L-Formen von *Pseudomonas*-Bakterien. L-Formen stellen Bakterien mit einem Zellwanddefekt dar; unter Induktion z.B. von verschiedenen Enzymen, Antibiotika, Komplementfaktoren und Bakteriophagen können sich normale Bakterien in die L-Formen umwandeln (369).

Das von Parent und Mitchell isolierte Bakterium wurde als *Pseudomonas* Va-Bakterium deklariert. Die untersuchten Crohn-Patienten besaßen erhöhte Antikörpertiter gegen *Pseudomonas* Va-Bakterium; erhöhte Titer waren bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Normalpersonen nicht nachweisbar. Postoperativ fielen die erhöhten Titer in den Normbereich ab (405).

Außer bei zur Infektion disponierenden Komplikationen wie Stase, Fistelbildung und/oder ileocolischer Anastomose, ist bisher mit einer Ausnahme eine pathologische Darmflora nicht gefunden worden (250, 507). Burnham und Mitarbeiter (65) konnten bei einem von 27 Crohn-Patienten aus einem Mesenteriallymphknoten auf einer besonderen Kultur nach Monaten *Mycobacterium kansasii* nachweisen. Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Kultur lassen auch hier L-Formen vermuten (481).

Orr und Mitarbeiter (399) beobachteten, daß L-Formen von Bakterien am Kaninchen-Darm granulomatöse Reaktionen hervorrufen können.

Bei indirekten Immunfluoreszenzuntersuchungen fanden Whorwell und Mitarbeiter (519) jedoch keinen Hinweis auf das Vorliegen der L-Formen von *Pseudomonas* bzw. *Mycobacterium kansasii* in Resektionspräparaten mit Crohn-typischen histologischen Veränderungen.

Die Beobachtung, daß Salazosulfapyridin, das auch eine gewisse antibakterielle Wirksamkeit entfaltet, und Metronidazol die akute Symptomatik bei Erkrankung des Kolons bessern können, läßt auch Rückschlüsse auf die Bedeutung von Bakterien bei der Crohnschen Erkrankung zu (45, 475).

Zusammenfassend lassen sich folgende Feststellungen treffen:

1. Die Hinweise für eine ätiologische Bedeutung der L-Formen von Bakterien sind nicht ausreichend.
2. Der Nachweis einer erhöhten Anzahl von E.coli im Darm sowie der Nachweis humoraler Antikörper gegen eine Reihe von Keimen kann auch sekundär durch die Grunderkrankung bedingt sein.
3. Antibakteriell wirksame Medikamente können in der Behandlung hilfreich sein, vielleicht durch die Beeinflussung sekundärer Infektionen oder durch Veränderung der Darmflora (262, 314).

3.4. Immunpathogenese

3.4.1. Rolle des Immunsystems bei der Entstehung der Gewebeveränderungen

Immunologische Mechanismen können entweder über Antikörper- oder Immunkomplex-vermittelte Reaktionen oder über Reaktionen des zellulären Immunsystems bei der Gewebsveränderung von Bedeutung sein.

3.4.1.1. Antikörper-vermittelte Reaktionen

Autoantikörper: Lagercrantz und Mitarbeiter (299) fanden 1966 sowohl bei Patienten mit Colitis ulcerosa als auch bei Patienten mit Morbus Crohn Antikörper gegen Kolon-epithelien; aus diesem Grund dachte man auch beim Morbus Crohn an eine Autoimmunerkrankung. Möglicherweise entstammen die antigenen Determinanten den intestinalen Mucinen oder Zellmembranen (59). Auf den möglichen Ursprung der zirkulierenden anti-intestinalen Antikörper, die meist IgG- oder IgM-Struktur besitzen, könnten die Beobachtungen hinweisen, daß diese Antikörper auch mit Lipopolysaccharid aus der Zellwand von E.coli kreuzreagieren (300, 301, 335, 498). Darauf gründete sich die Hypothese, daß chronisch-entzündliche Darmerkrankungen eine Autoimmunerkrankung darstellen, wobei Antikörper gegen coliforme Bakterien sich

auch gegen Darmepithelzellen richten. Lipopolysaccharide in der Zellwand der Bakterien und in den Darmepithelien sollen dabei das gemeinsame Antigen darstellen.

Es gelang auch, eine lokale Ablagerung von Immunglobulinen, Komplement-Faktoren und Antikörper gegen Bakterien im erkrankten Gewebe nachzuweisen (29, 377). Bookman und Bull (50) beobachteten einen 10-fachen Anstieg der IgG-Synthese bei Lymphocyten, die aus der Schleimhaut von Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung isoliert wurden. Trotz des Nachweises von Antikolon-Antikörpern sowohl im Serum als auch im Gewebe, scheint es eher unwahrscheinlich, daß sie eine primäre Rolle bei der Pathogenese chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen spielen. Die Antikörpertiter zeigen keine klare Korrelation mit der Aktivität, der Dauer und der Ausdehnung der Grunderkrankung (525).

Antikolon-Antikörper sind sehr unspezifisch; neben dem Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa kommen sie auch z.B. bei Harnwegsinfekten, Leberzirrhose, Colon irritabile vor (66). Schließlich besitzen sie wahrscheinlich kein cytotoxisches Potential, da sie weder in Gewebekulturen noch in vivo im Tierversuch zytotoxische Wirkung entfalten (59, 416).

Immunkomplexe: Da wenig für die pathogenetische Bedeutung der Serum-Antikörper spricht, hält Thayer (499) die Ablagerung von Immunkomplexen für pathogenetisch relevant. Eine Reihe von Arbeiten, die sich mit dem Serumspiegel von Komplementfaktoren und der antikomplementären Aktivität befaßten, lieferten indirekte Hinweise auf die Anwesenheit von Immunkomplexen bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (29, 153, 233, 234).

Eckhardt (123), der indirekt über die Fixation von IgG auf Leberzellmembranen die Immunkomplexbildung bestimmte, fand Immunkomplexe bei 93% der Patienten mit aktivem Morbus Crohn, jedoch bei keinem Patienten mit inaktiver Erkrankung. Einige Untersucher konnten in Tierversuchen bei vorhergehender Sensibilisierung durch Antigene von Darmbakterien nach intravenöser Injektion von Antigen-Antikörperkomplexen

eine chronische Proctitis auslösen (235, 347). Dennoch sind die Hinweise auf eine mögliche pathogenetische Bedeutung der Immunkomplexe nicht sehr gewichtig. Die Serumkomplementabweichungen sind sehr unbeständig und können auch nur unspezifische Zeichen einer akuten Entzündung darstellen (302). Soltis (478) konnte mit einer verfeinerten Methode überhaupt keine signifikant erhöhten Serumimmunkomplexspiegel messen, unabhängig von der Krankheitsaktivität oder der Anwesenheit extraintestinaler Manifestationen.

3.4.1.2. Reaktionen des zellulären Immunsystems

Antigene und Antikörper können jedoch auch indirekt über Lymphocyten zu einer Gewebsschädigung führen. Ein Antigen kann spezifisch sensibilisierte T-Lymphocyten zur Zerstörung von Zellen stimulieren, die dieses Antigen auf der Oberfläche zeigen. Daneben existieren sogenannte K-Lymphocyten, die sich über Oberflächen-Fc-Rezeptoren an eine mit Antikörpern beschichtete 'Target-Zelle' binden können, welche dann durch extrazelluläre Mechanismen abgetötet wird. Beide Zellsysteme sind bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen untersucht worden.

T-Lymphocyten-Aktivität: Von vielen Autoren sind bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung zirkulierende T-Lymphocyten beschrieben worden, die gegen eine Reihe von Kolon- und Bakterienantigenen, einschließlich dem sogenannten Common Antigen von Kunin sensibilisiert waren (295, Übersicht bei 492). Letzteres stellt ein fast allen Enterobacteriaceae gemeinsames Oberflächenantigen dar, das antigene Verwandtschaft zu Kolonzellmembranen besitzt (63, 120, 300). T-Zellen in Blut und in der Darmwand sind jedoch nicht nur bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung sondern auch bei anderen Erkrankungen gefunden worden (55, 64, 78, 326, 356).

Glick und Falchuck (183) konnten an Meerschweinchen nach experimenteller Auslösung einer Colitis durch Sensibilisierung mittels Dinitrochlorbenzol-Einläufen eine signifi-

kante Zunahme von T-Zellen in der Lamina propria nachweisen. Dennoch fehlt bis jetzt der Beweis, daß der Nachweis von T-Zellen in der Darmwand bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung oder bei experimentell ausgelöster Colitis mit einer signifikant erhöhten Cytotoxizität gegen Zellen der Darmwand oder andere 'Target-Zellen' einhergeht (447).

K-Lymphocyten-Aktivität: Während der Beweis für eine gesteigerte Cytotoxizität der T-Zellen bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung fehlt, fanden Shorter und Mitarbeiter eindrucksvolle Hinweise für die Existenz einer besonderen Klasse zirkulierender Lymphocyten bei Patienten mit Morbus Crohn und Colitis ulcerosa, die eine spezifische Toxizität gegen Kulturen aus Kolon-epithelzellen entwickeln (466, 467, 468, 469, 470). Sie konnten bei normalen Lymphocyten Zytotoxizität erzeugen durch Inkubation mit phenolisch-wässrigem Kapselextrakt aus E.coli 0119:B 14 und durch Inkubation mit der Serum-IgM-Fraktion von Colitis ulcerosa-Patienten. Die Zytotoxizität der Lymphocyten besteht nur gegen Kolon-, nicht aber gegen Dünndarmepithelien und ist komplementunabhängig.

Stobo und Mitarbeiter (489) sowie Kemler und Alpert (271) halten die von Shorter beschriebenen Lymphocyten für K-Zellen mit Oberflächen-Fc-Rezeptoren. Gegen eine primäre pathogenetische Bedeutung der beschriebenen Phänomene sprechen jedoch folgende Beobachtungen:

1. Die Fähigkeit zur Zytotoxizität der von Shorter beschriebenen Lymphocyten bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ist 10 Tage nach Resektion des erkrankten Darmabschnittes nicht mehr nachweisbar (467).
2. Eine erhöhte K-Zell-Aktivität ist möglicherweise ein relativ unspezifisches Phänomen, das neben den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen auch bei akuter Virushepatitis und anderen Erkrankungen beobachtet wird (121).
3. Während K-Zellen wahrscheinlich in mesenterialen Lymphknoten vorkommen (58), können sie weder in normalem Darmgewebe (64, 140, 261) noch in erkranktem Darmgewebe von Crohn- und Colitis ulcerosa-Patienten nachgewiesen werden (77).

Die bisherigen Ergebnisse zeigen, daß immunologische Mechanismen bei der Ausbildung der Crohn- und Colitis ulcerosa-typischen Gewebsläsionen von Bedeutung sind. Die die Erkrankung auslösenden Faktoren führen wahrscheinlich zu sekundären Veränderungen des Immunsystems, die Ausbildung der entzündlichen Reaktionen wird wahrscheinlich über immunologische Mechanismen vermittelt. Bis jetzt ist jedoch die primäre pathogenetische Bedeutung immunologischer Faktoren bei der Auslösung des Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa unbewiesen.

3.4.2. Bedeutung des Immunsystems bei der Disposition zu chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen

Immunologische Mechanismen können über einen zellulären Immundefekt oder über eine HLA-gekoppelte immungenetische Störung zur Entwicklung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen disponieren.

In der Literatur wird die Frage eines zellulären Immundefektes kontrovers diskutiert. Der Ansicht, die zelluläre Immunität bei Morbus Crohn sei normal (1, 27, 49, 228, 508), stehen eine Gruppe von Autoren mit der Meinung gegenüber, der zelluläre Immunmechanismus sei (wenigstens bei einigen Patienten) defekt (23, 258, 354, 357, 403, 421, 445). Die Defekte beinhalten eine verminderte Lymphocytenstimulierbarkeit durch verschiedene Antigene (443) sowie eine Anergie beim Hauttest mit Dinitrochlorobenzen (DNCB) (354, 357, 445). Meyers und Mitarbeiter (358) fanden eine fehlende Reaktion vom Spättyp beim Hauttest mit Dinitrochlorobenzen bei 70% der Crohn-Patienten und bei 48% der Patienten mit Colitis ulcerosa. Sie fanden jedoch keine erhöhte Häufigkeit anergischer Reaktionen bei den Verwandten 1. Grades sowie den Ehegatten. Die Anergie verschwand bei Patienten mit Colitis ulcerosa nach Kolektomie, sie persistierte jedoch bei Crohn-Patienten nach Resektion makroskopisch erkrankter Darmanteile. Aus diesem Grund halten die Autoren einen möglichen Immundefekt für ein sekundäres Phänomen, das reversibel ist nach Entfernung des Zielorganes bei Colitis ulcerosa, das jedoch nicht reversibel ist bei Entfernung nur makroskopisch erkrankter

Darmanteile bei Morbus Crohn.

Neben einer verminderten Lymphocytenfunktion gibt es Vermutungen über weitere Schwächen des zellulären Immunsystems bei Patienten mit Morbus Crohn. Eine deutlich verminderte Granulocytenleukotaxis bei Crohn-Patienten (460) sowie eine verminderte phagocytäre Kapazität (290) wurden beschrieben. Mehrere Untersucher konnten an der Darmschleimhaut eine Beeinträchtigung der intestinalen IgA-Sekretion nachweisen (32, 53, 195, 356).

Das lokale IgA soll eine dominante Rolle bei der Aufrechterhaltung einer Mucosaschranke gegenüber antigenem Material besitzen. Eine Beeinträchtigung der intestinalen IgA-Sekretion würde demnach einen Zusammenbruch lokaler protektiver Maßnahmen gegen die intraluminalen Nahrungs- und Bakterienantigene darstellen (470, 522). Da jedoch zelluläre Immunreaktionen lokale humorale Immunmechanismen hemmen können, könnte es sich dabei aber ebenfalls um ein sekundäres Phänomen nach lokalen zellulären Immunreaktionen handeln (120, 195). Die Bedeutung der HLA-Antigene bei Patienten mit Morbus Crohn wird in 4.2.4. dargestellt.

3.5. Ernährung

Neben den bisher genannten Hypothesen über die Ätiologie der Crohnschen Krankheit sind nach einigen Autoren auch Ernährungsgewohnheiten von Bedeutung. Martini und Brandes (339) halten es für möglich, daß der hohe Konsum an verfeinerten Kohlenhydraten in Zusammenhang mit der beobachteten Zunahme der Erkrankung in den zivilisierten Ländern stehen könnte. Sie konnten bei Crohn-Patienten vor vermutetem Erkrankungsbeginn einen jährlichen Zuckerkonsum von 64,6 kg/Person und von 42,3 kg/Person während der Erkrankung nachweisen, während der durchschnittliche Zuckerverbrauch einer Kontrollgruppe 27 kg/Person/Jahr betrug (339). Dieser gegenüber der Kontrollgruppe erhöhte Zuckerverbrauch ist vor allem auf den gesteigerten Konsum von Süßigkeiten und Konditoreiwaren zurückzuführen (339). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Rawcliffe und Truelove (418) sowie Miller et al. (360).

In eine ähnliche Richtung zeigen die Untersuchungen der Frühstücksgewohnheiten bei Crohn-Patienten durch James (248), der eine statistisch signifikante Vorliebe der Crohn-Patienten (67,4% von 34 Crohn-Patienten gegenüber 25% von 68 Kontrollpatienten) für Cornflakes als Frühstücksmahlzeit fand. Auch zeigte sich eine Vorliebe für Produkte aus Weizenmehl, im Vergleich zu Cornflakes jedoch geringer ausgeprägt (248). Diese Ergebnisse konnten von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden (418). Es ist möglich, daß gesteigerter Zuckerkonsum und Vorliebe für verfeinerte Kohlenhydrate zu Veränderungen des Darmmilieus und der Darmflora führen, und auf diese Weise die Schleimhaut direkt oder über Änderung der Gallensäurezusammensetzung, durch Produkte des Zuckerstoffwechsels oder auf infektiösem Wege geschädigt wird (339). Neben der möglichen ätiologischen Bedeutung der Kohlenhydrate wäre auch daran zu denken, daß Nahrungsmittelzusätze wie Farbstoffe, Geschmacksstoffe, stabilisierende und konservierende Substanzen (z.B. Pectin), die Süßigkeiten und Konditoreiwaren zugesetzt werden, Fremdkörperreaktionen in der Mucosa und/oder im intestinalen lymphatischen System verursachen könnten (68). Melnyk (349) fand heraus, daß das als stabilisierende Substanz verwendete pectin-ähnliche Polysaccharid Carrageenan, welches z.B. Schokoladen, Eiscreme, Sirup, Marmeladen und auch Zahnpasten zugesetzt wird, Ulcerationen und granulomatöse Veränderungen in Caecum und Kolon von Kaninchen, Schweinen und Ratten verursachen kann (349).

3.6. Zusammenfassung

49 Jahre nach der Erstbeschreibung des Morbus Crohn besteht zwar ein erweiterter Kenntnisstand über das klinische Spektrum der Erkrankung, Ätiologie und Pathogenese sind jedoch ungeklärt. Von den vielen ätiologischen Theorien weisen derzeit viele Gesichtspunkte auf eine infektiöse und/oder immunologische Genese hin. Pathogenetische Konzepte gehen bei dem derzeitigen Kenntnisstand jedoch nicht über einen spekulativen Rahmen hinaus.

Teil II

4. Eigene Untersuchungsergebnisse und Langzeitbeobachtungen

Die in der vorliegenden Arbeit zusammengestellten Ergebnisse und Interpretationen wurden aus einem von uns über mehrere Jahre (1973-1978) betreuten Krankengut von 46 Patienten gewonnen. Der Beobachtungszeitraum betrug 5,5 Jahre, im Durchschnitt 3,2 Jahre. Bei allen Patienten wurde die klinische Diagnose endoskopisch, radiologisch und/oder histologisch gesichert.

4.1. Epidemiologie

Die umfangreichsten epidemiologischen Studien stammen aus den USA, Großbritannien, Skandinavien und Israel. In den übrigen europäischen Ländern, einschließlich der BRD, sind epidemiologische Untersuchungen bisher nicht durchgeführt worden.

Bei den angeführten Studien wurde versucht, alle Crohn-Patienten innerhalb einer Region zu erfassen. Sie unterscheiden sich in einigen Details, insbesondere in der Registrierung von Patienten mit Colitis granulomatosa. Evans (133) hält dies für eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse hinsichtlich Incidenz und Prävalenz des Morbus Crohn.

4.1.1. Incidenz und Prävalenz

In den zivilisierten Ländern der westlichen Welt wird eine Incidenz von 2 - 6 Fällen von Morbus Crohn pro 100 000 Einwohner pro Jahr angenommen. Die Prävalenz liegt nach Untersuchungen der letzten Jahre bei 20 - 60, bezogen auf eine Population von 100 000 Einwohnern. Die Zahlen stammen aus den USA, England, Skandinavien und Israel (Tab.2). Statistisch verwertbare Unterlagen über die Häufigkeit des Morbus Crohn und über den jährlichen Erkrankungszuwachs in der BRD liegen nicht vor.

Tab. 2: Übersicht über Incidenz und Prävalenz des
Morbus Crohn in Regionen und Staaten der
westlichen Welt.

Ort	Autoren	Zeitraum	Incidenz/ 100 000 E	Prävalenz 100 000
Oxford	Evans u. Acheson (132)	1951-1960	0,8	9,0 (1)
Baltimore	Monk, Mende- loff (375)	1960-1963	1,8	
Zentral- schweden	Norlen et al. (393)	1962-1967	3,1	27 (1)
Aberdeen	Kyle et al. (297)	1955-1968	2,2	32,5 (1)
Leeds	de Dombal (102)	1963-1968	3,4	25 (1)
Basel	Fahrländer et al. (135)	1960-1969	1,6	
Norwegen	Myren et al. (385)	1964-1969	0,9	
Kopenhagen	Høj et al. (236)	1960-1970	1,29	
Turku, Finnland	Havia et al. (217)	1949-1970	0,27	
Nottingham	Miller, Keigh- ley (362)	1958-1972	2,0	26,5 (1)
Malmö	Brahme et al. (51)	1958-1973	4,8	75,2 (1)
Baltimore	Mendeloff et al. (351)	1964-1973	4,0	
Zentral- schweden	Bergmann et al. (40)	1968-1973	5,0	50 (1)
Kapstadt	Novis et al. (394)	1970-1974	0,8 Weiße 2,8 Juden	
Tel Aviv	Rozen et al. (435)	1970-1976	1,28	12,31 (1)

Die Erkrankung scheint in den oben erwähnten zivilisierte
Ländern der westlichen Welt gehäuft vorzukommen - es gibt
wenig Mitteilungen über Erkrankungen bei Afrikanern oder
Asiaten (394, 527). Epidemiologische Studien über die
Incidenz des Morbus Crohn in Afrika, Asien und Südamerika

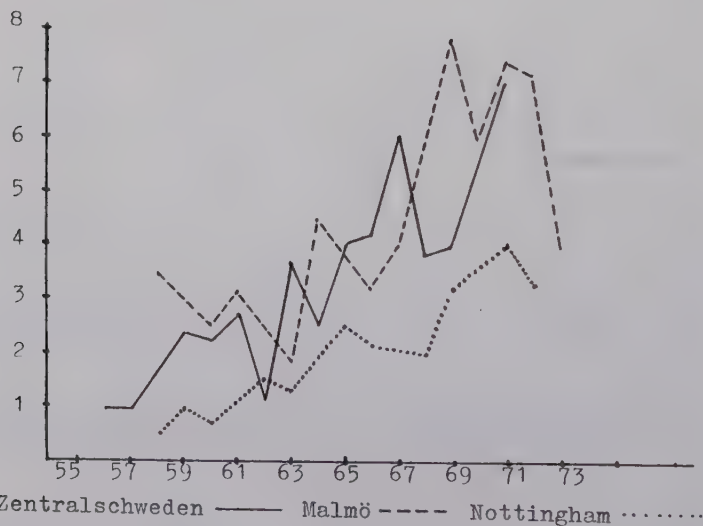
existieren abgesehen von einer Studie aus Südafrika (394) nicht. Hier konnte zudem gezeigt werden, daß Weiße in Südafrika häufiger erkranken als Schwarze. Auch in den USA ist die Erkrankungshäufigkeit in der schwarzen Bevölkerung sehr viel geringer als in der weißen Bevölkerung (197, 375, 430); die Wahrscheinlichkeit, an Morbus Crohn zu erkranken, beträgt in Baltimore für Schwarze nur $\frac{1}{5}$ der Wahrscheinlichkeit für die weiße Bevölkerung (375). Aber nicht nur zwischen den einzelnen Rassen bestehen Unterschiede, auch innerhalb der weißen Bevölkerung zeigen ethnische Gruppen Besonderheiten hinsichtlich Incidenz und Prävalenz der Crohnschen Erkrankung: In den USA fand Acheson (2) bei jüdischen Veteranen der US-Army eine 4-fach höhere Incidenz als in der Restgruppe der weißen Soldaten. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Monk und Mitarbeiter (376): sie konnten für männliche Juden eine 6-fach höhere Incidenz, für weibliche Juden eine 3-fach höhere Incidenz als bei der vergleichbaren nicht-jüdischen Bevölkerung aufzeigen. In den Studien von Oxford (133), Malmö (51) und Kapstadt (394) fand sich ebenfalls bei Juden eine höhere Incidenz als bei der übrigen Bevölkerung, während dies Fahrländer für Basel (135) und Høj für Kopenhagen (236) nicht bestätigen konnten. Diese größere Erkrankungshäufigkeit könnte auf religiöse, soziale oder genetische Faktoren zurückgeführt werden (350), jedoch spielt der Grad der orthodoxen Lebensweise keine Rolle hinsichtlich der Incidenz (376). Zudem scheinen Juden in den USA und Westeuropa häufiger zu erkranken als Juden in Israel (376, 430, 435). Untersuchungen in Israel zeigten, daß 60% der Crohn-Patienten in den USA und Europa geboren waren, 27% in Israel selbst, 9% in Asien und 2% in Afrika - jedoch nur 20% der in Europa und den USA geborenen Juden kamen bereits erkrankt nach Israel (435). Die Prävalenz betrug bei den in Europa und USA geborenen Juden 20,4 im Gegensatz zu 7,8 bei den in Israel geborenen Juden (435).

Aus den verschiedenen Untersuchungen (Tab.2) läßt sich die allgemeine Tendenz einer deutlichen Zunahme des Morbus

Grohn in den letzten 20 Jahren erkennen: in Nottingham erreichte die Incidenz am Ende der Studie den 5-fachen Ausgangswert (362), in Aberdeen stieg sie von 1,7/100 000 Einwohner während der 1.Hälfte des untersuchten Zeitraumes auf 2,6/100 000 Einwohner in der 2.Hälfte (297). In Zentralschweden fand sich ein Anstieg der Incidenz von 2,5 (1956-1967) (393) auf 5,0 (1968-1973) (40), in der Malmöregion von 3,5/100 000 Einwohner während der 1.Hälfte des untersuchten Zeitraumes auf 6,0/100 000 Einwohner während der 2.Hälfte (51), und trotz niedriger Incidenzraten zeigte auch Norwegen einen Anstieg von 0,26 (1956-1963) (386) auf 0,9 (1964-1969) (385). Ähnliche Ergebnisse konnten auch de Dombal für Leeds (102), Høj für Kopenhagen (236) und Havia für Finnland (217) aufzeigen. Jedoch nicht nur bei Weißen, auch bei farbigen Bürgern westlicher Staaten scheint die Erkrankung zuzunehmen (351). In Fig.1 sind die jährlichen Incidenzraten der vergleichbaren Studien von Malmö, Zentralschweden und Nottingham aufgezeichnet.

Fig. 1: Jährliche Incidenzrate pro 100 000 Einwohner in Zentralschweden (40), Malmö (51) und Nottingham (3)

Incidenz/100 000 E



Mendeloff (351) beobachtete eine Morbiditätssteigerung vor allem in der Gruppe der 20 - 30 Jährigen, Norlen (393) in der Gruppe der 20 - 24 Jährigen und Kyle (297) beobachtete in der 2.Hälfte seiner Studie einen Incidenzanstieg vor allem durch eine zunehmende Häufigkeit der Erkrankung des Kolons bei älteren Frauen.

Der beobachtete Anstieg der Erkrankungszahlen wird von Miller und Keighley (362) auf zwei Faktoren zurückgeführt:

a) Verbesserte Diagnostik und erweiterte Kenntnisse über das Krankheitsbild führen zur Diagnose bei bisher undiagnostizierten oder falsch diagnostizierten Fällen (z.B. Colitis ulcerosa). Auch Janowitz und Sachar (250) halten die niedrigen Incidenzangaben früherer Studien bedingt durch das Auslassen von Patienten mit Kolonerkrankung, durch Ausschluß von Erkrankungsfällen bei Kindern und Jugendlichen sowie bedingt durch Aufnahme nur von stationären Patienten in die Studien.

b) Echte Morbiditätssteigerung.

Diese echte Morbiditätssteigerung glauben Brahme und Mitarbeiter in ihrer Arbeit (51) durch die Anwendung strenger diagnostischer Kriterien, durch die aufgezeigte Altersverteilung mit einer geringen Anzahl von Patienten in mittlerem Lebensalter und im Rentenalter und durch das beinahe komplette Fehlen von Crohn-Veränderungen bei routinemäßig durchgeführten Sektionen von Verstorbenen nachgewiesen zu haben (51).

Aufgrund der epidemiologischen Daten, die Hinweise für eine kontinuierliche Zunahme geben, der verschiedenen Prävalenz bei Juden in USA, Europa und Israel (435) und der Feststellung, daß sich das genetische Material einer Population nicht innerhalb weniger Dekaden ändert (350), ist die Annahme zwingend, daß irgendwelche Faktoren unseres Lebens, offenbar Faktoren, die mit der hochentwickelten Zivilisation zu tun haben, die Ursache für die häufigere Manifestation der Erkrankung darstellen (330).

4.1.2. Geschlechtsverteilung

Tabelle 3 zeigt die Geschlechtsverteilung des Morbus Crohn in verschiedenen epidemiologischen Studien.

Tab. 3: Geschlechtsverteilung bei Morbus Crohn

Studie	Zeitraum	Patienten- zahl	männl.	weibl.
van Patter (406)	1913 - 1950	630	56 %	44 %
Kyle, Schottland (297)	1955 - 1968	166	38 %	62 %
Fahrländer, Basel (135)	1960 - 1969	110	54 %	46 %
Havia, Finnland (217)	1949 - 1970	32	66 %	34 %
Høj, Norwegen (236)	1960 - 1970	64	30 %	70 %
Rogers, Chikago (430)	1971	489	54 %	46 %
Miller, Keighly, Nottingham (362)	1958 - 1972	144	38 %	62 %
Norlen, Krause (40)	1967 - 1972	141	44 %	56 %
Israel (435)	1970 - 1976	44	51 %	49 %

Die Frage nach einem geschlechtsspezifisch höherem Erkrankungsrisiko erscheint unbeantwortet. Die meisten Statistiken aus den USA zeigen ein signifikantes Überwiegen der männlichen Patienten (171, 217, 350, 375, 406, 430), während in Europa, abgesehen von Finnland (217) und Basel (135) über ein Überwiegen von weiblichen Patienten berichtet wird (40, 236, 267, 297, 362).

Kyle (297) und Miller (362) führen diese Geschlechtsdifferenzen zu einem großen Teil auf eine wesentlich häufigere Erkrankung des Kolons bei älteren Patientinnen zurück.

4.1.3. Altersverteilung

Die Studien unterscheiden sich hier hinsichtlich der Wahl des Bezugspunktes; teilweise wird die Erstellung der ersten Diagnose, teilweise der subjektive Beschwerdebeginn als Bezugspunkt gewählt.

Obwohl über Fälle von Morbus Crohn in der Kindheit berichtet wird, ist im Alter bis zu 10 Jahren die Erkrankung eher ungewöhnlich (133, 350, 375, 386). In der Altersgruppe bis 20 Jahre steigt die Erkrankungshäufigkeit steil an, um in der Altersgruppe 21 - 30 Jahre ein Maximum zu erreichen (22, 40, 51, 135, 217, 236, 267, 297, 386, 406).

Lediglich die Studien aus Baltimore (350), Israel (435) und Zentralschweden (40, 385) berichten über Incidenzspitzen im Alter von 15 - 20 Jahren. In späteren Lebensjahren nimmt die Erkrankungshäufigkeit ab, um im Alter einen 2. Häufigkeitsgipfel zu erreichen.

Dieser zweite, kleinere Häufigkeitsgipfel wurde in Zentralschweden (40), Israel (435) und Baltimore (350) in der Altersgruppe 51 - 60 Jahre beobachtet, während Keighley und Miller in Nottingham (267) und Myren in Norwegen (386) diesen Gipfel in der Gruppe 60 - 64 Jahre bzw. 61 - 69 Jahre beschrieben. Rogers und Kirsner (430) beobachteten in Chicago einen 2. Häufigkeitsgipfel bereits im Alter von 46 - 50 Jahren, während er in Schottland (297) sogar noch in der 8. Lebensdekade beschrieben wird. In anderen epidemiologischen Studien war dieser zweite Incidenzgipfel nicht nachzuweisen (22, 51, 217, 236, 406).

Die meisten epidemiologischen Studien zeigen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede hinsichtlich der altersbezogenen Incidenzraten (51, 267, 375, 385, 386). Lediglich Fahrländer (135) fand in Basel, daß Männer in jüngerem Alter erkranken als Frauen; in Zentralschweden besteht bei Patienten über 30 Jahre eine statistisch nicht signifikante höhere Incidenz bei Frauen (40).

Setzt man die Lokalisation der Erkrankung in Bezug zu den altersspezifischen Incidenzraten, so zeigen sich einige Unterschiede. Rogers, Clark und Kirsner (430) fanden bei Patienten mit Ileitis terminalis und Ileocolitis ein Incidenz-

maximum in der Altersgruppe 16 - 20 Jahre, während Patienten mit Colitis granulomatosa ein Incidenzmaximum in der Altersgruppe 21 - 25 Jahre zeigten (430). In Basel traten bei 27% der Patienten erstmals Symptome nach Erreichen des 50. Lebensjahres auf; in dieser Gruppe war die Erkrankung fast ausschließlich am Kolon lokalisiert (135). Eine Häufung von Patienten mit Colitis granulomatosa, die erst in spätem Lebensalter erkranken, wird auch aus Schottland (297), Schweden (40) und Nottingham (362) berichtet, wobei unter diesen Patienten Frauen überwiegen.

Lockhart-Mummery und Morson (323) fanden zwar eine Häufung granulomatöser Kolididen im Alter über 60 Jahren, konnten geschlechtsspezifische Unterschiede jedoch nicht bestätigen. Janowitz und Sachar (250) halten es jedoch aufgrund der klinischen Symptomatik sowie des besonderen Krankheitsverlaufes für möglich, daß sich Kolididen bei älteren Patienten pathophysiologisch möglicherweise von der Crohnschen Krankheit abgrenzen lassen.

4.1.4. Ausbildung, berufliche Stellung

In der Literatur finden sich nur wenig Angaben über Schulbildung und berufliche Stellung von Crohn-Patienten.

Monk (376) konnte in Baltimore zeigen, daß sowohl männliche als auch weibliche Crohn-Patienten mehr Schuljahre absolviert hatten als eine Vergleichsbevölkerung. Auch in der Studie von Rogers und Kirsner (430) zeigte sich, daß die Ausbildung von Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung auf höherem Niveau steht. 24,8% ihrer Patienten waren Studenten.

Die Angaben über ein berufsbezogenes höheres Erkrankungsrisiko differieren in der Literatur; während sich in Nottingham und Baltimore statistisch signifikant ein höherer Anteil an Patienten im Angestelltenverhältnis und an Facharbeitern fand (267, 376), berichtet Kyle in Schottland (297) über ein höheres Erkrankungsrisiko bei ungelernten Arbeitern. Die Berufsangaben beziehen sich im wesentlichen auf Männer über 25, da Frauen vorwiegend im Haushalt tätig waren (267).

Alle Studien stimmen darin überein, daß eine Tätigkeit in der Landwirtschaft ein statistisch signifikant geringeres Erkrankungsrisiko mit sich bringt (267, 297, 350, 376, 430).

4.1.5. Vergleich der Erkrankungshäufigkeit zwischen Stadt- und Landbevölkerung

Die Studien aus Uppsala, Malmö und Baltimore zeigten keine Unterschiede hinsichtlich des Erkrankungsrisikos zwischen der städtischen und ländlichen Bevölkerung (51, 370, 385). Lediglich Kyle (297) fand in Schottland eine höhere Incidenz bei der städtischen Bevölkerung (Stadt 49 pro 100 000 Einwohner, Land 29 pro 100 000 Einwohner). Nachdem jedoch detaillierte Wanderungsstudien fehlen, kann die Vermutung nicht widerlegt werden, daß chronisch Kranke die Stadt bevorzugen, weil sie hier mehr Hilfe erwarten können.

4.1.6. Familienstand und Religion

Die Untersuchung von Keighley und Mitarbeiter (267) zeigte sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit 78% einen statistisch signifikant höheren Anteil verheirateter Patienten gegenüber einem Anteil von 53% verheirateter Personen in der Normalbevölkerung. Während 22% der Crohn-Patienten ledig, geschieden oder verwitwet waren, lebten 47% der Normalbevölkerung alleinstehend. Diese Beobachtungen stehen in Kontrast zu den Untersuchungen von Monk (376), Rogers (430) und Kyle (297). Während Kyle (297) in Schottland keine größeren Unterschiede zwischen Crohn-Patienten und Normalbevölkerung bezüglich des Personenstandes beobachtete, fanden Monk (376) und Rogers (430) bei Crohn-Patienten im Vergleich mit der übrigen Bevölkerung sowohl bei Männern als auch bei Frauen einen statistisch signifikant geringeren Anteil an verheirateten Patienten. Nach Ansicht der Autoren beruht dieser Unterschied wahrscheinlich auf dem frühen Krankheitsbeginn bei Morbus Crohn. Möglicherweise ist dieser Unterschied auch beeinflusst durch die Chronizität der Erkrankung, durch die relative Invalidi-

tät und den Einfluß der Erkrankung auf das soziale Verhalten.

Zugehörigkeit zu einer Religionsgemeinschaft bzw. das Ausmaß der religiösen Überzeugung scheint ohne Einfluß auf die Häufigkeit des Auftretens der Crohnschen Krankheit zu sein (267). Lediglich die jüdische Bevölkerungsgruppe in den Vereinigten Staaten weist eine höhere Incidenz auf (376, 430). Dabei scheint jedoch nicht die Zugehörigkeit zur jüdischen Religionsgemeinschaft von Bedeutung zu sein, denn nach Monk (376) ist der Grad der Religiosität ohne Bedeutung für die erhöhte Incidenz des Morbus Crohn innerhalb der jüdischen Bevölkerungsgruppe.

4.1.7. Mortalität

Die Enteritis regionalis wird im allgemeinen für eine Erkrankung mit niedriger Mortalität gehalten. Epidemiologische Angaben über die Mortalität liegen vor aus Malmö (51), Baltimore (375) und Basel (135); die Mortalitätsraten betrugen in Malmö 0,15/100 000 E/Jahr, in Baltimore 0,08 und in Basel 0,14. Einen Vergleich der Sterblichkeit der Patienten mit Normalpersonen in der Bundesrepublik Deutschland zeigt, daß die Sterberate für Patienten mit Morbus Crohn derzeit 3,76 mal höher ist als bei vergleichbaren Normalpersonen (331). Weitere Angaben über die Mortalität der Crohnschen Erkrankung in umschriebenen Patientenkollektiven finden sich in Tabelle 4.

In der Literatur wird häufig nur über die Gesamtmortalität berichtet. Nur selten wird hinsichtlich der Todesursachen differenziert, d.h., ob die Darmerkrankung alleinige Todesursache ist, oder ob andere Erkrankungen, wie z.B. Karzinome, Krankheiten des Blutes oder des Respirationstraktes, verantwortliche Ursachen darstellen. Prior, Fielding und Cooke (415), die über 53 Todesfälle in einem Kollektiv von 295 Patienten in einem Beobachtungszeitraum von 1 - 38 Jahren berichtet hatten, stellten die auslösenden Todesursachen offiziellen Sterbestatistiken gegenüber und fanden im Vergleich ein Überwiegen von Erkrankungen des

Magen-Darmtraktes und des Blutes, während Herz- und Kreislauferkrankungen weniger häufig als erwartet vorkamen. Dafür ist sehr wahrscheinlich die bei Morbus Crohn häufig anzutreffende Unterernährung mit einem reduzierten Risiko arteriosklerotischer Gefäßveränderungen verantwortlich (415). In der Untersuchung von Miller und Keighley (362) war die Darmerkrankung Todesursache bei 18 Patienten; sieben starben an einer Perforation des Darmes, einer an Malabsorption und einer an Abdominalsepsis. Während Prior et al (415) über ein gleich hohes Mortalitätsrisiko bei Männern und Frauen berichteten, fand Monk in Baltimore (375) ebenso wie bei der Incidenz auch hinsichtlich der Mortalität ein höheres Risiko für männliche Patienten. De Dombal und Goligher (103) wiederum bemerkten eine höhere Mortalität bei Frauen (5,3%) als bei Männern (1,3%). Miller und Keighley (362), die über 40 verstorbene Crohn-Patienten berichteten, fanden, daß die meisten Todesfälle (25 Patienten) im Alter über 60 auftraten, während nur 9 Patienten im Alter unter 50 Jahren verstarben.

Prior und Fielding (415) betonen auch die Bedeutung des Erkrankungsalters hinsichtlich des Mortalitätsrisikos; sie fanden jedoch unter ihren Patienten eine höhere Mortalität, wenn die Patienten im Alter unter 40 Jahren erkrankt waren. Ihre Ergebnisse konnten jedoch von Farmer und Michener (148) nicht bestätigt werden; die Autoren untersuchten 522 Patienten mit Erkrankungsbeginn vor dem 21. Lebensjahr und fanden eine Mortalitätsrate von 2,4%. Die Lokalisation der Erkrankung scheint keine Auswirkung auf die Mortalität zu besitzen (502). Die Mortalität steigt jedoch mit zunehmender Krankheitsdauer an (501). Ein Krankheitsbeginn mit hoher Aktivität ist bei Patienten unter 60 Jahren ohne Einfluß auf die Mortalitätsrate, während ein akuter Beginn bei Patienten über 60 Jahre ein erhöhtes Risiko beinhaltet (103).

Tab. 4: Mortalität bei Morbus Crohn in verschiedenen
Patientenkollektiven

Autor, Jahr, Land	Patienten (n)	Beobach- tungszeit- raum	Gesamtmor- talität	Krankheits- bezogene M- ortalität
van Patter et al., 1954, USA, (406)	600	1913-1950		12,3
Atwell et al. 1965, England (25)	172	1934-1962	11,6	
Banks et al. 1969, USA (31)	168	1929-1963	14,8	9,5
Prior et al. 1970, England (415)	295	1931-1968	18,0	11,2
De Dombal et al., 1971, England (103)	332	1938-1968	15,0	10,0
Krause, 1971, Schweden, (289)	186	1956-1968	5,4	
Kyle, 1972, Schottland (297)	166	1955-1969	7,2	
Fahrländer et al., 1971, Schweiz, (135)	69	1960-1969	13,0	5,7
Truelove England (502)	221	1938-1970	7,7	
Miller et al. 1974, England, (362)	144	1958-1971	27,7	12,5
Brahme et al. 1975, Schweden (51)	191	1958-1978	3,1	
Malchow et al. 1981, BRD, (331)	256	1972-1978	4,7	
eigenes Patien- tengut, BRD	46	1974-1979	6,5	
				Alle Zahlen in %

4.1.8. Eigene Ergebnisse zur Epidemiologie des Morbus Crohn.

Epidemiologische Angaben über Incidenz und Prävalenz sind am eigenen Patientengut nicht möglich, da nicht sämtliche neu auftretenden Fälle von Crohn'scher Krankheit in einer definierten Region erfaßt wurden.

Von den 46 untersuchten Patienten waren 27 (58,7%) weiblich und 19 (41,3%) männlich. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Diagnosestellung betrug 27,0 Jahre mit einer Bandbreite von 14 bis 62 Jahren. Dabei lagen die weiblichen Patienten mit alleiniger Dünndarmerkrankung um 2,4 Jahre unter dem Durchschnitt, während männliche Patienten mit alleiniger Dickdarmerkrankung um 5,2 Jahre über dem Durchschnitt lagen (Tab.5).

Tab. 5: Durchschnittliches Alter bei Erkrankungsbeginn und zum Zeitpunkt der Diagnose der Erkrankung in Abhängigkeit vom Geschlecht und dem Befallmuster (in Jahren).

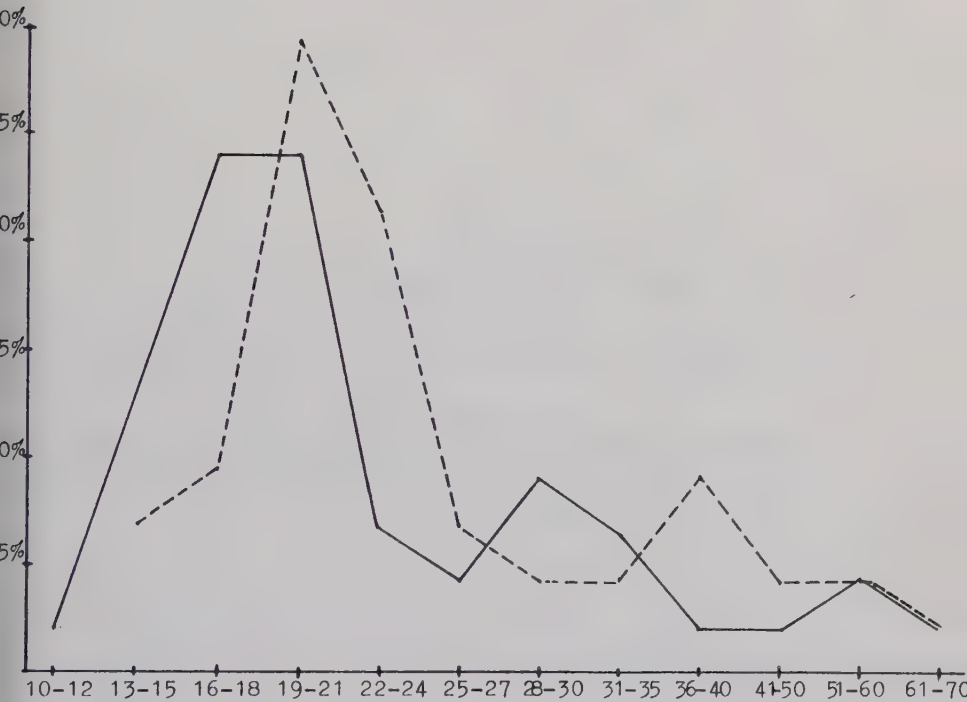
Geschlecht	Alter bei retrospektiv vermutetem Krankheitsbeginn	Alter bei Diagnosestellung	Lokalisation
weiblich (7 Pat.)	21,7	24,6	Dünndarm
männlich (4 Pat.)	23,4	27,1	
gesamt (11 Pat.)	22,3	25,5	
weiblich (10 Pat.)	27,1	28,9	Dünndarm und Dickdarm
männlich (11 Pat.)	22,4	26,0	
gesamt (21 Pat.)	24,7	27,4	
weiblich (10 Pat.)	22,4	25,6	Dickdarm
männlich (4 Pat.)	29,5	32,5	
gesamt (14 Pat.)	24,6	27,5	
weiblich (27 Pat.)	24,0	26,6	
männlich (19 Pat.)	24,3	27,6	
gesamt (n= 46 Pat.)	24,1	27,0	

Die Altersverteilung der Patienten zum Zeitpunkt des retrospektiv vermuteten Krankheitsbeginnes sowie zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zeigen die Figuren 2, 3 und 4. Da der akute Beginn der Crohnschen Krankheit eine Ausnahme darstellt und der schleichende Beginn wesentlich häufiger ist, ist es nur selten möglich, den Krankheitsbeginn exakt festzulegen. An unserem Patientengut ist ein Häufigkeitsgipfel zwischen dem 16. und 22. Lebensjahr bei retrospektiv vermutetem Krankheitsbeginn sowie zwischen dem 19. und 27. Lebensjahr zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zu beobachten. Ein zweiter, kleinerer Incidenzgipfel ist zwischen dem 28. und 35. Lebensjahr zu verzeichnen. Dieser zweite Häufigkeitsgipfel wurde jedoch im Vergleich zu den Untersuchungen aus Schweden (40), Baltimore (350) und Nottingham (267) in einem wesentlich früheren Lebensalter beobachtet. Bis zur Vollendung des 27. Lebensjahres waren bereits 74% der Patienten erkrankt. Ähnliche Ergebnisse werden auch in anderen Untersuchungen berichtet (159, 250, 263, 462).

Der Incidenzgipfel wird bei weiblichen Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen dem 19. und 21. Lebensjahr erreicht, während er bei männlichen Patienten erst zwischen dem 22. und 24. Lebensjahr beobachtet wird. Zum Zeitpunkt des retrospektiv vermuteten Krankheitsbeginns liegt der Incidenzgipfel bei männlichen Patienten zwischen dem 16. und 18. Lebensjahr, bei weiblichen Patienten zwischen dem 18. und 21. Lebensjahr.

Bei Betrachtung der Altersverteilung in Bezug zur Lokalisation der Erkrankung zeigt sich, daß alleinige Dünndarmerkrankungen nur bis zum Alter von 40 Jahren aufgetreten sind, während Erkrankungen des Dün- und Dickdarmes oder alleinige Dickdarmerkrankungen auch in späterem Lebensalter beobachtet wurden (Figur 5). Eine Häufung von älteren Patienten mit Colitis granulomatosa fand sich in unserem Patientengut nicht.

Fig. 2: Altersverteilung von 46 Patienten mit Morbus Crohn bei Diagnosestellung und bei retrospektiv vermutetem Krankheitsbeginn.



Legende zu Figur 2:

- Altersverteilung bei retrospektiv vermutetem Krankheitsbeginn
- - - - - Altersverteilung bei Diagnosestellung

Fig. 3: Altersverteilung von 46 Patienten mit Morbus Crohn
(zum Zeitpunkt der Diagnosestellung).

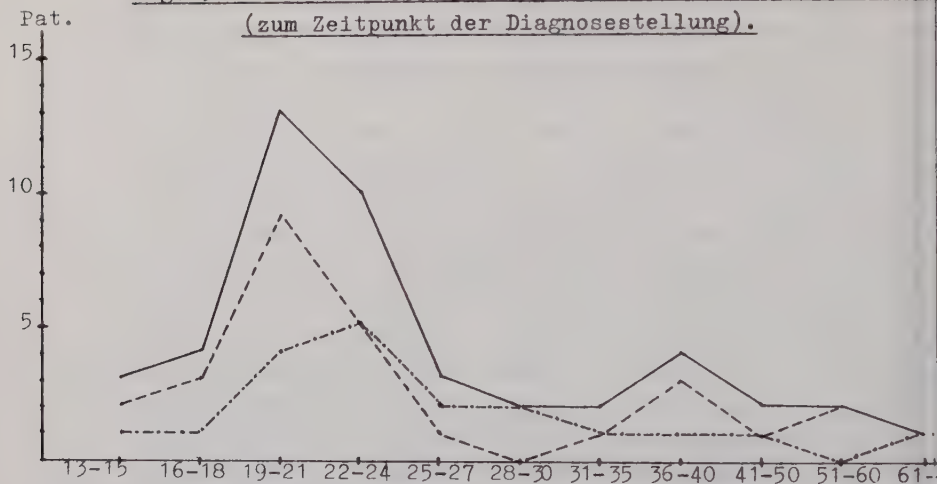
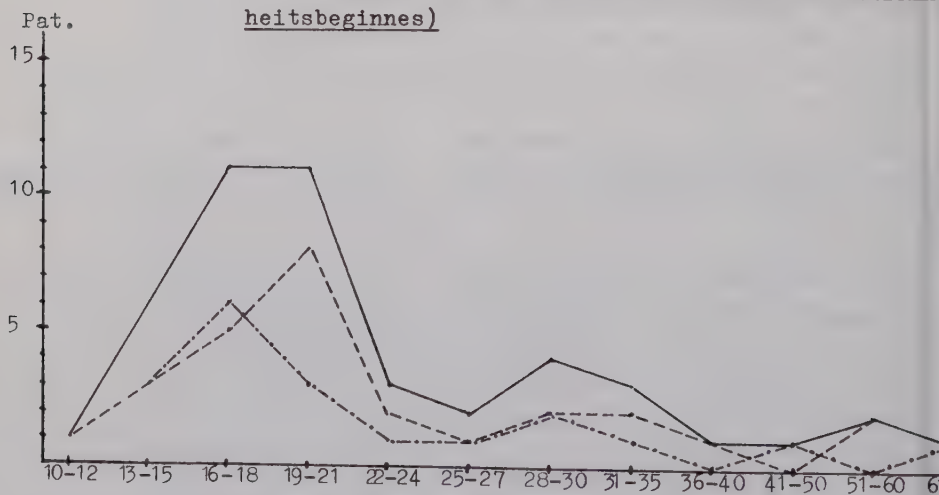


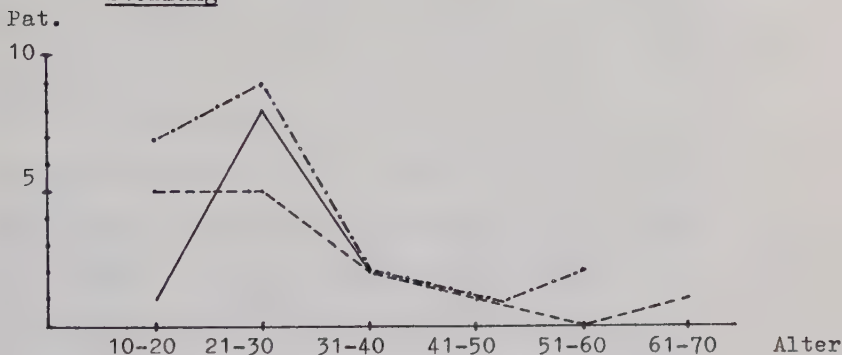
Fig. 4: Altersverteilung von 46 Patienten mit Morbus Crohn
(zum Zeitpunkt des retrospektiv vermuteten Krank-
heitsbeginnes)



Legende zu Figur 3 und Figur 4:

- gesamtes Patientengut
- - - weibliche Patienten
- . - . - männliche Patienten

Fig. 5: Altersverteilung in Abhängigkeit von der Lokalisation der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung



Legende zu Figur 5:

- Dünndarmerkrankung
- · - · - · Dünndarm- und Dickdarmerkrankung
- Dickdarmerkrankung

An unserem Patientengut waren Unterschiede bezüglich der Schulbildung und des ausgeübten Berufes gegenüber der Durchschnittsbevölkerung nicht ersichtlich. Die Ergebnisse epidemiologischer Studien können nur insofern bestätigt werden, als sich auch in unserem Patientengut kein Landwirt oder Landarbeiter befand. Die Tabellen 6 und 7 geben einen Überblick über die Schulbildung sowie die berufliche Tätigkeit von 43 Crohn-Patienten.

Tab. 6: Schulbildung bei 43 Patienten mit Morbus Crohn

Schulbildung	Volksschule	mittlere Reife	Abitur	Hochschule
männliche Patienten	9	5	1	3
weibliche Patienten	11	10	2	2
gesamt	20	15	3	5

Tab. 7: Berufliche Tätigkeit von 43 Patienten mit Morbus Crohn

Beruf	Patienten
ungelernter Arbeiter	7
Facharbeiter	6
Handwerker	3
Angestellte (Verwaltungstätigkeit bzw. kaufmännische Tätigkeit)	13
Lehrlinge, Schüler, Studenten	7
Akademiker	2
Hausfrau	5

34,8% der Patienten haben ihren Wohnsitz in München, 32,6% in Oberbayern; 28,3% kommen aus dem übrigen Bundesgebiet, je eine Patientin kommt aus Italien und Großbritannien. Ein Vergleich mit dem Geburtsort der Patienten weist auf eine erhebliche Fluktuation hin (Tabellen 8 und 9).

Tab. 8: Wohnsitz von 46 Patienten mit Morbus Crohn

Wohnsitz	Anzahl der Patienten
München	16 (34,8%)
Oberbayern	15 (32,6%)
übriges Bayern	11 (23,9%)
Schwaben	6
Niederbayern	3
Franken	2
übriges Bundesgebiet	2
Ausland (England, Italien)	2

Tab. 9: Geburtsort von 46 Patienten mit Morbus Crohn

Geburtsort	Anzahl der Patienten
München	8 (17,4%)
Oberbayern	13 (28,3%)
übriges Bayern	13 (28,3%)
Schwaben	6
Niederbayern	4
Franken	3
übriges Bundesgebiet	4 (8,7%)
Hessen	2
Niedersachsen	2
Ausland	8 (17,4%)
Jugoslawien	2
Tschechoslowakei	2
DDR	1
Österreich	1
Italien	1
England	1

8 unserer Patienten sind im Ausland geboren, darunter zwei jugoslawische Patienten und eine italienische Patientin. Die Patienten aus Jugoslawien sind bereits

seit längerer Zeit als Gastarbeiter in Deutschland tätig; die italienische Patientin kam zu einer Untersuchung nach München. Bei den beiden Patienten aus der Tschechoslowakei handelt es sich um Sudetendeutsche. Obwohl epidemiologische Aussagen nicht möglich sind, so zeigt die Analyse der Geburtsorte doch, daß auch Angehörige südeuropäischer Kulturkreise an Morbus Crohn erkranken können.

44,2% der Patienten waren verheiratet, die übrigen lebten alleinstehend; geschlechtsspezifische Unterschiede bestehen nicht (Tabelle 10).

Tab. 10: Familienstand bei 43 Patienten mit Morbus Crohn.

<u>Familienstand</u>	<u>ledig</u>	<u>verheiratet</u>	<u>geschieden</u>
männlich	11	8	
weiblich	12	11	1
gesamt	23	19	1
	(53,5%)	(44,2%)	

Berücksichtigt man den frühen Beginn der Crohnschen Krankheit, dann unterscheiden sich die obengenannten Angaben nicht von denen der Durchschnittsbevölkerung im Alter über 10 Jahren.

Von 19 Patienten ist die Religionszugehörigkeit bekannt (Tabelle 11). Die Zahlen entsprechen dem Häufigkeitsverhältnis der Bekenntnisse in Süddeutschland. Über die Tiefe der Glaubensbindung sowie das Ausmaß der religiösen Überzeugung ist nichts bekannt.

Tab. 11: Religionszugehörigkeit bei 19 Patienten mit Morbus Crohn.

<u>Religion</u>	<u>römisch-katholisch</u>	<u>evangelisch</u>
	16 Patienten	3 Patienten

Während des Beobachtungszeitraumes verstarben drei unserer 46 Crohn-Patienten; dies entspricht einer Mortalitätsrate von 6,5%. Zwei Patientinnen verstarben nach einer vorausgegangenen Operation, bei einem Patienten trat im weiteren Verlauf ein metastasierendes Magen-Karzinom auf.

1. Bei der Patientin M.B. (geb.15.8.48) wurde 1970 die Diagnose eines Morbus Crohn aufgrund der Klinik sowie röntgenologischer und koloskopischer Befunde gestellt, vier Jahre nach Beginn der Symptomatik mit rezidivierenden Durchfällen und wechselnden rechtsseitigen Abdominalschmerzen. Röntgenologisch und koloskopisch war das terminale Ileum und das gesamte Kolon befallen, histologisch war lediglich eine unspezifische Entzündung des Dickdarmes nachweisbar.

Im Juli 1973 wurde wegen des sich, trotz konservativer Therapie verschlechternden Allgemeinzustandes eine Ileo-transversostomie mit Hemikolektomie und Resektion des terminalen Ileums in einer Länge von 30 cm durchgeführt. Nachdem im weiteren Verlauf ein Dünndarmileus aufgetreten war, mußte im September 1973 der Dünndarm bis auf eine Länge von 120 cm reseziert werden. Die histologische Untersuchung der Operationspräparate zeigte lediglich eine unspezifische Entzündung.

Postoperativ erholte sich die Patientin zögernd, es traten multiple Wundfistelungen auf. Bei einer später durchgeführten Koloskopie war das Restkolon unauffällig, die Dünndarmpassage zeigte multiple Spiegelbildungen als Zeichen eines chronischen Subileus, entzündliche Schleimhautveränderungen waren jedoch nicht nachzuweisen.

Im Juli 1974 wurde die Patientin zum erstenmal wegen Nierenkoliken bei pyelographisch nachgewiesener rechtsseitiger Nephrolithiasis aufgenommen. In der Folgezeit war die Patientin von seiten der Crohnschen Erkrankung relativ beschwerdefrei, es traten lediglich rezidivierende rechtsseitige Nierenkoliken auf. Im Juli 1976 mußte wegen einer rechtsseitigen Pyonephrose eine Pyelotomie sowie eine Ureterotomie zur Steinentfernung vorgenommen werden. Postoperativ trat eine Pankreatitis auf, die

Patientin verstarb im irreversiblen Kreislaufschock.

2. Bei der Patientin E.D. (geb.13.2.49) wurde im September 1976 anlässlich einer Appendektomie, die wegen seit sechs Monaten bestehenden rechtsseitigen Abdominalschmerzen und Durchfällen ausgeführt wurde, nach dem makroskopischen Aspekt die Diagnose eines Morbus Crohn gestellt. Befallen waren zu diesem Zeitpunkt das terminale Ileum über eine Länge von 10 cm und das Caecum. Postoperativ kam es nach Appendektomie zu einer Wundfistel. Nachdem sich im Frühjahr 1978 während einer erhöhten Aktivität der Grunderkrankung der Allgemeinzustand der Patientin trotz konservativer Therapie zunehmend verschlechterte, entschloß man sich zu einer Darmresektion. Frau E. verlor massiv an Gewicht, es bestanden diffuse Bauchschmerzen mit breiigen, teils wässrigen Stühlen bei einer Frequenz bis zu 5 Stühle pro Tag. Die Dünndarmpassage zeigte eine Einengung des terminalen Ileums mit Fistelbildung zu höheren Ileumabschnitten sowie zum Caecum. Der Kolonkontrasteinlauf zeigte entzündliche Veränderungen im Bereich der Flexura hepatica sowie eine Stenose am Rektum-Sigma-Übergang. Postoperativ trat eine massive Lungenembolie auf, in deren Verlauf die Patientin am Rechtsherzversagen verstarb.

3. Bei einem weiteren Patienten, P.H. (geb.5.8.53) wurde die Diagnose eines Morbus Crohn im Mai 1975 gestellt. Bei dem Patienten kam es ohne vorbestehende Darmsymptomatik plötzlich zu dem Bild eines akuten Abdomens. Wegen des Verdachtes auf eine Magenperforation wurde eine Laparotomie durchgeführt. Intraoperativ fand sich ein Konglomerattumor im Bereich des terminalen Ileums mit einer freien Perforation des Dünndarmes. Es wurde eine Ileotransversostomie mit Hemikolektomie und Resektion des terminalen Ileums durchgeführt. Obwohl der makroskopische Aspekt der resezierten Darmabschnitte typisch für die Crohnsche Erkrankung erschien, fanden sich bei der histologischen Aufarbeitung keine Crohn-typischen Veränderungen.

Im August 1975 wurden gastrokopisch im Antrumbereich massiv vergrößerte, hypertrophe Schleimhautfalten und im Duodenum pseudopolypöse, ödematöse und vergrößerte Schleimhautfalten gesehen. Die Veränderungen gingen vom Magen kontinuierlich in das Duodenum über und reichten bis zur Pars descendens duodeni; während die makroskopischen Veränderungen zu einem Morbus Crohn in diesem Abschnitt des Gastrointestinaltraktes paßten, fanden sich histologisch nur unspezifische entzündliche Veränderungen. Herr P. war in der Folgezeit frei von Beschwerden. Im Frühjahr 1976 wurde ein metastasierendes Magen-Karzinom diagnostiziert, woran der Patient im Mai 1976 verstarb. Die Frage muß offen bleiben, ob es sich bei dem beschriebenen Karzinom um ein primäres Magen-Karzinom handelte, oder ob das Karzinom auf dem Boden der Crohn-typischen Läsionen entstanden ist.

Abschließend werden noch einige sozialmedizinische Aspekte der Crohnschen Krankheit dargestellt.

Bei 32 Patienten wurde der Krankheitsverlauf bis zum Jahr 1978 über durchschnittlich 7,9 Jahre verfolgt. Pro Patient waren in diesem Zeitraum 5 stationäre Krankenhausaufenthalte mit einer durchschnittlichen Dauer von 2-3 Wochen notwendig. Nicht erfaßt werden konnte die Anzahl der Besuche bei niedergelassenen Ärzten und die Dauer der Krankschreibung. Zwei Patienten wurden aufgrund ihrer Erkrankung umgeschult, vier Patienten wurden vorzeitig berentet. Nicht gezeigt werden konnte auch, inwieweit und in welchem Ausmaß bei Patienten mit Crohnscher Krankheit eine Einschränkung der Lebensqualität besteht.

4.2. Familiäres Vorkommen des Morbus Crohn

4.2.1. Häufigkeit des familiären Auftretens

Die Crohnsche Krankheit gehört nicht zu den Erkrankungen, die sich durch einen klassischen, genetisch determinierten Erbgang auszeichnen (371). Trotzdem fiel bereits dem Erstbeschreiber der Erkrankung eine Häufung unter Verwandten ersten Grades auf (90). Die nachfolgende Übersicht (Tabelle 12) über die Incidenz des familiären Auftretens der Crohnschen Erkrankung zeigt, daß die familiäre Häufung der Erkrankung gering ist; nur 1 von 15 bis zu 1 von 50 Crohn-Patienten besitzt einen ebenfalls an Morbus Crohn erkrankten Verwandten ersten Grades.

Tab. 12: Häufigkeit der familiären Erkrankung bei
Morbus Crohn

Quelle	Häufigkeit
Crohn und Yarnis 1958 (90)	12 von 542 Crohn-Patienten
Kirsner und Spencer 1963 (274)	12 von 185 Crohn-Patienten
Atwell et al. 1965 (25)	3 von 92 Crohn-Patienten
Lennard-Jones 1968 (311)	9 von 145 Crohn-Patienten

Das familiäre Auftreten des Morbus Crohn ist jedoch häufiger, als man nach der Wahrscheinlichkeit bei der vorgegebenen Incidenz der Erkrankung erwarten würde (317). Die familiäre Crohnsche Krankheit tritt häufig in Intervallen von mehr als 2 Jahren auf; das Auftreten der Erkrankungen wird häufig im gleichen Lebensalter beobachtet; selten erkranken mehr als 20% der Familienmitglieder, wenn die Familien groß sind (352). In den meisten Kasuistiken wird über das familiäre Auftreten des Morbus Crohn bei 2 oder 3 Familienmitgliedern berichtet; selten wird das familiäre Auftreten der Crohnschen Krankheit bei vier Verwandten ersten Grades beschrieben (371). Interessant erscheinen die Untersuchungen von Hislop und Grant (231), die bei 5 monozygoten Zwillingspaaren ein auffallend ähnliches Krankheitsbild

in Bezug auf die klinische Symptomatik, die Lokalisation der Erkrankung sowie den Verlauf fanden.

4.2.2. Beziehung zur Colitis ulcerosa

Auch das familiäre Auftreten der Colitis ulcerosa ist beschrieben (275). Almy und Sherlock (12) wiesen 1966 auf das gleichzeitige familiäre Auftreten von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa hin. Untersuchungen von Dassel und Mitarbeiter (93) zeigten, daß bei 1200 Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung ein familiäres Auftreten in 2,5% der Fälle vorkam. Kirsner (274) fand in Chicago unter 1084 Colitis ulcerosa-Patienten nur 66 Patienten mit familiärem Auftreten einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, unter 255 Crohn-Patienten jedoch 25. Unter den Angehörigen fanden sich bei beiden Erkrankungen sowohl Angehörige mit Colitis ulcerosa als auch mit Morbus Crohn (Tabelle 13).

Tab. 13: Familiäres Auftreten chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (274)

Erkrankung	Anzahl der Patienten	Anzahl mit familiärer Erkrankung	Erkrankung d. Verwandten Colitis ulcerosa	Morbus Crohn
Colitis ulcerosa	1084	66	75	14
Morbus Crohn	255	25	13	13

Lewkonja und Mc Connell (317) beobachteten unter Crohn-Patienten in 26% familiäres Auftreten der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, während dies bei Colitis ulcerosa nur bei 7% der Patienten der Fall war.

Wie Kirsner und Spencer (274) bemerkten auch Lewkonja und Mc Connell (317) bei Morbus Crohn eine höhere Incidenz familiären Auftretens als bei der Colitis ulcerosa. Zudem scheint in Familien mit Morbus Crohn die Colitis ulcerosa häufiger vorzukommen als umgekehrt (345). Interessant erscheint Mc Connell (275) weiterhin die Beobachtung, daß unter Zwillingen die Crohnsche Krankheit und Colitis ulcerosa

gemeinsam auftreten.

Am häufigsten wird das familiäre Auftreten der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung unter Geschwistern beschrieben, weniger häufig die gleichzeitige Erkrankung eines Elternteiles und eines Kindes, selten tritt sie unter entfernteren Verwandten auf (93, 383).

4.2.3. Beziehung zur Spondylitis ankylopoetica und Sacroiliitis

Besonders auffällig ist bei der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung die Assoziation mit der Spondylitis ankylopoetica. Diese Erkrankung kommt in unerwartet hoher Häufigkeit sowohl bei Morbus Crohn als auch bei der Colitis ulcerosa vor (17, 96, 210, 317). Mc Connell (345) beschrieb auch ein gehäuftes Vorkommen der Spondylitis ankylopoetica bei Verwandten von Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa. Die Häufigkeit eines gleichzeitigen Vorkommens von Morbus Crohn und Spondylitis ankylopoetica liegt zwischen 3% und 6% (17, 201, 383, 450). Häufiger ist eine röntgenologisch faßbare Sacroiliitis bei Morbus Crohn; sie ist bei 11 - 20% der Crohn-Patienten zu beobachten (17, 94, 246).. Mit der quantitativen Szintigraphie der Sacroiliacalgelenke wurde sogar eine Beteiligung bei 50% der Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung berichtet (94). Umgekehrt besteht bei 2,4 - 18% der Patienten mit Morbus Bechterew gleichzeitig eine chronisch-entzündliche Darmerkrankung (87, 96). Costello und Mitarbeiter (87) fanden bei 16,3% ihrer Patienten mit Morbus Bechterew eine gleichzeitig bestehende chronisch-entzündliche Darmerkrankung, bei 3,8% einen Morbus Crohn; die Häufigkeit konnte durch routinemäßig durchgeführte Darmuntersuchungen nicht gesteigert werden. Am Beispiel der Spondylitis ankylosans wurde erstmals die Beziehung zwischen einem HL-Antigen und einer familiär auftretenden Erkrankung festgestellt.

Bei der weißen Bevölkerung kommt HLA B27 bei 95% der Bechterew-Patienten vor, bei Gesunden in 6,7% der Fälle (). Ungefähr 5% der Bevölkerung mit HLA B27 entwickeln eine

Spondylitis ankylosans (345). Bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung bestehen hinsichtlich der HLA B27-Frequenz keine statistisch signifikanten Unterschiede gegenüber einem Normalkollektiv (96, 275, 332, 374). Meuwissen und Mitarbeiter (96), die 38 Crohn-Patienten mit gleichzeitig bestehender Spondylitis ankylopoetica untersuchten, fanden HLA B27 bei 52,6% der Patienten. 66% der von Mc Connell (275) beobachteten Crohn-Patienten mit HLA B27 entwickelten eine Spondylitis ankylopoetica. Bei ca. 40% tritt die Spondylitis ankylopoetica vor der Darmerkrankung auf, bei 30% treten Darmsymptomatik und die Symptomatik der Sp.a. gleichzeitig auf, und bei weiteren 30% folgt der Morbus Bechterew der Darmerkrankung nach (96, 275, 450). Meuwissen (96) konnte in der letzten Gruppe bei keinem Patienten HLA B27 nachweisen. Er bemerkte in dieser Gruppe eine weniger eindrucksvolle Ausprägung des klassischen Erscheinungsbildes der Sp.a. (klinische Symptomatik, periphere Gelenkbeteiligung, familiäres Auftreten, früher Beginn der rheumatischen Symptome) und zog daraus den Schluß, daß es neben der 'idiopathischen' Sp.a. eine zweite 'sekundäre' Form der Sp.a. gibt, die als Komplikation des Morbus Crohn anzuschuldigen ist. Nach anderen Untersuchungen (246, 275, 332), in denen sich keine Unterschiede hinsichtlich der klinischen Symptomatik der Sp.a. bei HLA B27-positiven und HLA B27-negativen Crohn-Patienten fanden, scheint es sich lediglich um eine gehäufte Assoziation zweier Erkrankungen zu handeln. Die Tatsache, daß HLA B27 bei gleichzeitig bestehendem Morbus Crohn und Sp.a. zu finden ist, sowie die Beobachtung eines gehäuften Vorkommens der Sp.a. bei Verwandten von Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa weisen auf mögliche Interaktionen zwischen Genen, die mit entzündlichen Darmerkrankungen assoziiert sind, und Genen, die eine Rolle bei der Entstehung der Sp.a. spielen, hin (450). Resultat ist ein erhöhtes Risiko für Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung und HLA B27, an Spondylitis ankylopoetica zu erkranken.

Die Beobachtungen von Hammer und Mitarbeiter (210) sowie Mallas, Asquith und Cooke (332), daß bei Crohn-Patienten

mit Morbus Bechterew bzw. HLA B27 eine totale Kolonerkrankung häufiger sei, konnte von anderen Untersuchern nicht bestätigt werden (17, 96, 383).

Unklar ist die Zuordnung der Sacroiliitis, die ebenfalls gehäuft bei Crohn-Patienten zu beobachten ist (215) und in einem hohen Prozentsatz klinisch stumm verlaufen kann. Sie könnte eine subklinische Form der Spondylitis ankylopoetica darstellen oder aber auch im Rahmen einer unspezifischen Gelenkbeteiligung bei Morbus Crohn auftreten (94). Nach Jacobi und Jayson (246) entwickelt sich die Sacroiliitis nur in einem nicht sehr hohen Prozentsatz zur Spondylitis ankylopoetica weiter. Aufgrund ihrer Beobachtungen sowie der Beobachtungen von Mallas und Mitarbeiter (332) könnte bei Crohn-Patienten bei gleichzeitig bestehender Sacroiliitis der Nachweis von HLA B27 dazu dienen, um prognostisch eine Aussage über das Risiko einer Weiterentwicklung der Sacroiliitis zum Morbus Bechterew treffen zu können.

4.2.4. HLA-Untersuchungen

Das HLA-System ist Teil des extrem polymorphen, auf dem Chromosom Nr.6 lokalisierten Histokompatibilitätskomplexes des Menschen. Es ist verantwortlich für eine Reihe immunologischer Funktionen; die durch den Komplex determinierten Strukturmerkmale der Zelloberfläche dürften letztlich wichtige Funktionen für die Entwicklung und Erhaltung der Individualität des Menschen haben (310).

In den letzten Jahren konnten, zusätzlich zu den bereits bekannten eng gekoppelten HLA-A und HLA-B-Genorten, zwei weitere separate Genorte, nämlich HLA-C und HLA-D charakterisiert werden. Die Antigene des HLA-Systems können also mindestens vier autosomalen Genorten (Loci) des Histokompatibilitätskomplexes zugeordnet werden. Jeder der Loci trägt eine Serie von alternativen Allelen. Die Genorte des Histokompatibilitätssystems sind untereinander eng benachbart und werden gekoppelt vererbt. Der extreme Polymorphismus des HLA-Systems ist durch die multiallele Struktur der Genorte gegeben. Bisher sind

nahezu 50 HLA-Antigene bekannt, die kodominant vererbt werden. Infolge einer engen genetischen Lokalisation erfolgt in der Regel eine gekoppelte Vererbung (310), ein Crossing-over im HLA-System ist somit nur ein seltenes Ereignis. In der europäischen Bevölkerung treten bestimmte HLA-Merkmale (z.B. A2, A3, B7, B12) besonders häufig auf, andere selten.

In den letzten 10 - 20 Jahren ist die Assoziation vieler Krankheiten mit bestimmten HL-Antigenen entdeckt worden. Da gehäuftes familiäres Auftreten chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen auf genetische Faktoren hinweisen könnte und da HL-Antigene Genmarkierungen darstellen, ist ihre Incidenz auch bei der Crohnschen Krankheit untersucht worden (97, 246, 332, 458). Bis jetzt findet sich kein Hinweis auf eine Assoziation zwischen einem bestimmten HL-Antigen und der Crohnschen Erkrankung. Einzelne Berichte über gehäuftes Auftreten von HLA A9 (440), B17, B18 sind von anderen Untersuchern nicht bestätigt worden (119, 316, 317, 332). Siegelbaum und Mitarbeiter (458, 472) fanden bei 4 von 5 Zwillingspaaren mit Morbus Crohn identische HLA-Phänotypen; diese Ergebnisse konnten jedoch in den Untersuchungen von Moulton und Beeken (119) nicht bestätigt werden. Die Abwesenheit einer Assoziation zwischen HL-Antigenen und Morbus Crohn schließt jedoch eine genetisch determinierte Prädisposition nicht aus, das Gen (die Gene) wäre jedoch entfernt vom HLA-Genort und würde getrennt von ihm vererbt (119).

4.2.5. Genetische Modelle

Familiäres Vorkommen des Morbus Crohn ist häufiger als man nach der Incidenz der Erkrankung vermuten würde. Gehäuftes familiäres Auftreten, insbesondere die Ergebnisse der Zwillingsuntersuchungen (231, 458, 472) könnten auf genetische Faktoren in der Ätiologie der Crohnschen Krankheit hinweisen. Nachdem beim Morbus Crohn jeder Hinweis auf eine Vererbung nach den Mendelschen Regeln fehlt, ist ein Defekt eines einzelnen Gens ausgeschlossen. Wenn Vererbung von Bedeutung ist, dann nur auf polygenetischer Basis (275,

317). Mc Connell (345) konnte zeigen, daß bei Verwandten von Crohn-Patienten die Colitis ulcerosa häufiger auftritt, aber umgekehrt der Morbus Crohn bei Verwandten von Colitis ulcerosa nicht häufiger zu erwarten ist. Er nimmt eine gemeinsame genetische Basis für Morbus Crohn und Colitis ulcerosa an; bei Patienten mit vollständigerem Gensatz entsteht ein Morbus Crohn, bei solchen mit einem weniger vollständigen Gensatz eine Colitis ulcerosa. Jemand mit einer großen Anzahl der betreffenden Gene, wird Verwandte besitzen, bei denen jene Gene in geringerer Anzahl auftreten; jedoch die meisten Verwandten eines Patienten, bei dem die polygenetische Basis quantitativ nur sehr gering ausgebildet ist, werden wahrscheinlich nur eine unbedeutende Anzahl der betreffenden Gene besitzen (275).

Aufgrund epidemiologischer Daten, die Hinweise auf eine kontinuierliche Zunahme geben, und der Feststellung von Lewkonja (317), daß sich das genetische Material einer Population nicht innerhalb weniger Dekaden ändert, scheinen zusätzlich Umweltfaktoren von Bedeutung. Wären Umweltfaktoren von alleiniger pathogenetischer Bedeutung, so würde man eine höhere familiäre Incidenz als tatsächlich beobachtet, erwarten, aber auch eine erhöhte Incidenz z.B. bei Ehepartnern oder in Wohngemeinschaften (275, 317). Bisher ist in der Literatur erst eine Mitteilung über eine Crohnsche Erkrankung bei Ehepartnern erschienen (518).

Der Nachweis lymphocyten-toxischer Antikörper bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und deren Kontaktpersonen im Haushalt spricht für die Möglichkeit einer Exposition gegenüber einem gemeinsamen Umweltfaktor (286).

Zusammenfassend gesehen, scheint bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen eine polygenetische Disposition, auf Umweltfaktoren mit einer besonderen Gewebereaktion zu antworten, vorzuliegen. Eine unterschiedliche Ausprägung der Polygene sowie der Umweltfaktoren könnte für die Art und Weise sowie das Ausmaß der Gewebereaktionen verantwortlich sein.

Es scheint sicher, daß weder bei Morbus Crohn noch bei der Colitis ulcerosa eine strenge Assoziation mit einem bestimmten HL-Antigen vorhanden ist, vergleichbar z.B. mit der Assoziation von HLA B8 mit der Zöliakie oder HLA B27 mit der Spondylitis ankylopoetica. Die überdurchschnittlich hohe Assoziation der Crohnschen Erkrankung mit der Spondylitis ankylopoetica scheint genetisch bedingt - HL-Antigene scheinen für die Entstehung eines Morbus Crohn ohne Bedeutung.

4.2.6. Eigene Ergebnisse

Im eigenen Patientengut konnten wir in einem Fall eine Crohnsche Erkrankung bei zwei Geschwistern beobachten; Erkrankungen Angehöriger von Crohn-Patienten an Colitis ulcerosa sind nicht bekannt geworden. Auch war bei keinem unserer Patienten ein Morbus Bechterew aufgetreten.

4.2.6.1. Kasuistik

Im Mai 1969 trat bei einem 1951 geborenen Patienten erstmals ein periproktitischer Abszeß auf, der folgenlos abheilte. Nachdem es im Dezember 1970 zu einem Rezidiv eines periproktitischen Abszesses ohne Fistelbildung kam, traten im Mai 1972 plötzlich wässrige bis breiige Durchfälle in Verbindung mit Abdominalschmerzen auf. Im Bereich des rechten Unterbauches war ein walzenartiges Gebilde tastbar. Die röntgenologische Dünndarmuntersuchung zeigte entzündlich-stenosierende Veränderungen im Bereich des terminalen Ileums und des Caecums. Bei der durchgeführten Laparotomie fand sich ein kinderfaustgroßer Tumor im Bereich des Caecums, terminales Ileum und Colon ascendens waren entzündlich verändert. Während der makroskopische Befund vereinbar mit einer Crohnschen Krankheit war, zeigte die histologische Untersuchung des Operationspräparates nach ausgeführter Hemikolektomie und Resektion des terminalen Ileums nur unspezifische entzündliche Veränderungen.

Im Sommer 1973 erkrankte die 1954 geborene Schwester des Patienten; sie klagte über linksseitige stechende Unterbauchschmerzen, rezidivierende wässrige bis breiige Durchfälle mit einer Häufigkeit von bis zu 10 Entleerungen täglich. Bis Februar 1974 verlor sie 16 kg an Gewicht. Im Januar 1974 wurde die Patientin wegen des sich weiter verschlechternden Allgemeinzustandes, generalisierter Abdominalschmerzen sowie Zunahme der Diarrhoe und Fieber bis 40°C stationär in das Krankenhaus Augsburg aufgenommen. Hier wurde die Diagnose einer Colitis ulcerosa und einer Pyelonephritis linksseitig gestellt. Im Urin waren signifikant erhöhte Keimzahlen (E.coli, Enterokokken) nachzuweisen. Der Kolonkontrasteinlauf zeigte entzündliche Veränderungen im Bereich des Colon transversum und des Sigmoids, rektoskopisch fanden sich bis 18 cm entzündlich-ödematöse Schleimhautveränderungen.

Wegen des weiterhin schlechten Allgemeinzustandes wurde die Patientin im März 1974 in die Medizinische Universitätsklinik München verlegt. Bei der körperlichen Untersuchung fand sich weiterhin ein klopfschmerzhaftes linkes Nierenlager, im Bereich des rechten Unterbauches war ein druckschmerzhaftes walzenartiges Gebilde tastbar. Koloskopisch zeigten sich entzündliche Veränderungen an der Valvula Bauhini, im Bereich des Colon transversum sowie des Sigmoids. Bei der durchgeführten Dünndarmpassage fanden sich im terminalen Ileum entzündliche Veränderungen sowie Pseudopolypenbildung. Die histologische Untersuchung der Biopsien zeigte lediglich unspezifische histologische Befunde. Eine Kolon-Harnwegsfistel konnte nicht nachgewiesen werden.

Aufgrund der Klinik, der koloskopischen und röntgenologischen Befunde wurde die Diagnose eines Morbus Crohn gestellt.

4.2.6.2. HLA-Untersuchungen

Bei 23 Crohn-Patienten wurden Untersuchungen der HLA-Antigene durchgeführt. Die Figuren 6 und 7 zeigen die Häufigkeitsverteilung der HLA-A und B-Antigene. Parallel dazu sind die Phänotypfrequenzen bei 1000 zufällig ausgewählte

Blutspendern dargestellt (jeweils erste Säule) (nach Bertrams J., Thraenhart O.: Immunolog. Forschung 1974). Ein Vergleich der Häufigkeitsverteilung läßt keine größeren Häufigkeitsdifferenzen bezüglich der HLA-A-Antigene erkennen. Größere Unterschiede bestehen lediglich in der Häufigkeitsverteilung der HL-Antigene B 7 und B 0 (siehe Figur 7). Statistische Berechnungen sind jedoch aufgrund der wenigen untersuchten Fälle nicht möglich.

Fig.6: Häufigkeit und Verteilung der HLA-A-Antigene bei Morbus Crohn

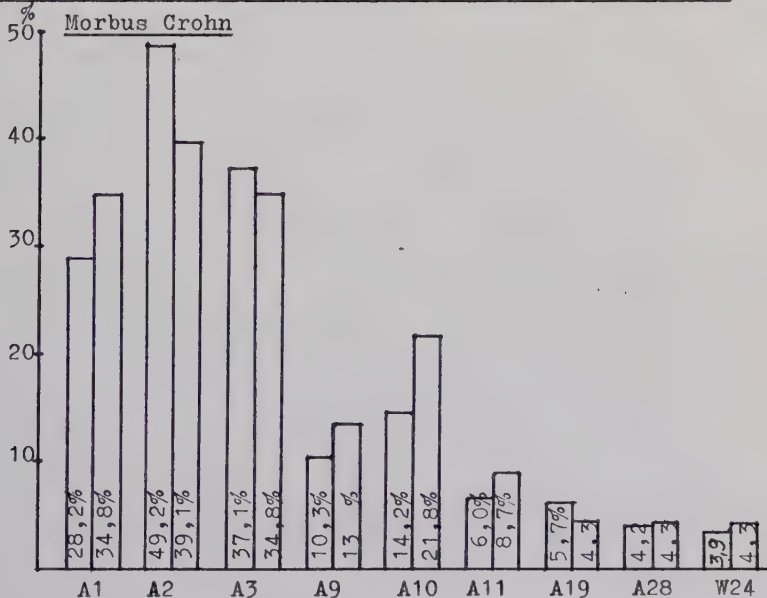
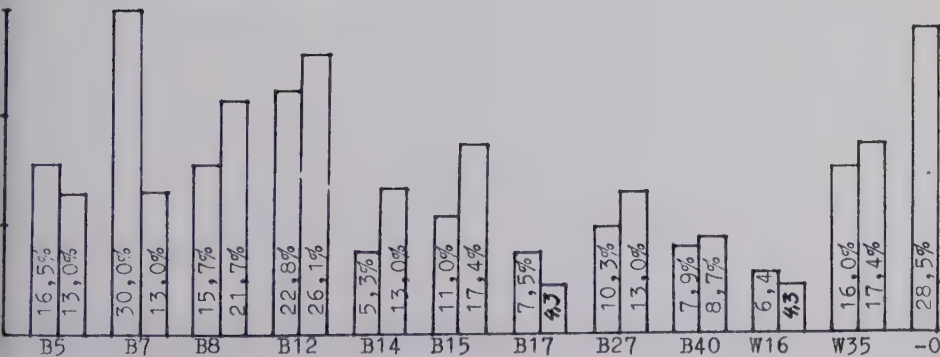


Fig.7: Häufigkeit und Verteilung der HLA-B-Antigene bei Morbus Crohn



4.3. Lokalisation und Ausdehnung der Erkrankung

4.3.1. Häufigkeit und Verteilung makroskopischer Läsionen am Gastrointestinaltrakt

Als Crohn 1932 zusammen mit Ginzburg und Oppenheimer (89) seine grundlegende Arbeit über eine unspezifische granulomatöse Entzündung des Dünndarmes veröffentlichte, glaubte er zunächst, daß diese unspezifische Entzündung in typischer Weise auf das terminale Ileum beschränkt wäre. Bereits 1934 wurde jedoch von Colp und Mitarbeiter (85) ein Übergreifen des unspezifischen entzündlichen Prozesses auf das angrenzende Kolon beschrieben. 20 Jahre nach der Crohnschen Erstbeschreibung wurden durch Wells (512) und Cottier (88) erstmals Einzelfälle von granulomatösen Kolitiden ohne gleichzeitige Dünndarmerkrankung beobachtet. Trotzdem fand die granulomatöse Colitis allgemeine Anerkennung erst nach der Beschreibung der histologischen Kriterien durch Lockhart-Mummery und Morson (322, 323). In der Folgezeit wurde es jedoch offensichtlich, daß die Crohnsche Krankheit ein klinisch-pathologisches Syndrom darstellt, das den Abschnitt des Gastrointestinaltraktes vom Mund bis zur Analregion befallen kann (263, 378). Tabelle 14 zeigt in einer Übersicht die Lokalisationsverteilung in verschiedenen Untersuchungsserien.

Eine alleinige Dünndarmerkrankung (in der Regel terminales Ileum) wird in 30 - 40% der Fälle beobachtet. Das Kolon ist in 10 - 30% der Fälle betroffen. In 30 - 55% liegt eine gemeinsame Erkrankung von Dün- und Dickdarm vor.

Während in Skandinavien (51, 217, 236, 289) und Israel (435) Ileitiden vermehrt beobachtet wurden, scheint in den USA der Kolonbefall häufiger (304, 346). Im St. Marks Hospital in London wurden entsprechend der dortigen Spezialisierung ebenfalls vermehrt Kolitiden beschrieben (325).

Tab. 14: Lokalisation des Morbus Crohn in verschiedenen
Untersuchungsserien

Autoren und Beob- achtungszeitraum	Anzahl der Pa- tienten	Dünndarm (termin. Ileum)	Dünndarm und Dickdarm	Dick- darm	atyp.Lo- kalisa- tion
de Dombal (102) 1960-1968	142	30,3%	45,1%	24,6%	
Farmer et al. (145) 1966-1969	615	28,6%	41 %	30,4%	
Banks (31) 1969	168	17 %	58 %	25 %	
Truelove (502) 1938-1970	221	32,8%	41,6%	25,6%	
Arvanitakis (22) 1957-1970	75	56 %	33 %	11 %	
Høj (236) 1960-1970	64	93,7%		6,3%	
Rogers (430) 1971	498	52,8%	34,1%	13,1%	
Lockhart-Mummery (325) 1951-1971	371	13,7%	23,2%	57,4%	5,7%
Mörl et al. (426) 1956-1973	169	33,1%	58,6%	8,3%	
Fahrländer (135) 1960-1973	162	32,7%	41,4%	25,9%	
Krause (289) 1968-1973	186	50 %	27 %	15 %	8 %
Brahme (51) 1958-1973	191	58,1%	25,1%	10,5%	6,2%
Kyle (297) 1955-1975	166	80 %		20 %	
Israel (435) 1970-1976	96	58 %	17 %	16 %	18 %
NCCDS (348) 1979	1084	30 %	55 %	15 %	

Seit den Serien von Crohn und Yarnis (90) und von van Patter (406) ist eine beträchtliche Zunahme von Kolonerkrankungen zu verzeichnen. Diese Zunahme ist nach Kraus (289) möglicherweise nur dadurch bedingt, daß früher die Colitis granulomatosa häufiger als Colitis ulcerosa fehldiagnostiziert wurde; dennoch hält auch dieser Untersuchung eine echte Incidenzzunahme der Colitis granulomatosa für sehr wahrscheinlich. Kyle (297) beobachtete in den untersuchten Zeiträumen eine zunehmende Häufigkeit eines isolierten Kolonbefalls und eine allmähliche Abnahme der Häufigkeit einer alleinigen Dünndarmerkrankung, während der Anteil der Patienten mit Ileocolitis relativ konstant blieb. Seine Untersuchung liefert keinen Hinweis für die Vermutung, daß die Crohnsche Erkrankung des Dickdarmes früher häufiger als Colitis ulcerosa fehldiagnostiziert worden ist.

Insgesamt gesehen ist die granulomatöse Entzündung des Dickdarmes derzeit zumindest ebenso häufig wie eine Erkrankung des Dünndarmes (515). Schmitz-Moormann und Malchow (453) konnten an ihrem Patientengut zeigen, daß bei 35% der Patienten, die klinisch, endoskopisch und röntgenologisch nur einen Morbus Crohn des Dünndarmes aufwiesen, in Rektumbiopsien entzündliche Veränderungen nachzuweisen waren, bei 10% der Patienten sogar epitheloidzellige Granulome. Diese Befunde sprechen dafür, daß eine nur mikroskopisch faßbare Dickdarmbeteiligung beim Morbus Crohn wesentlich häufiger vorkommt als bisher angenommen, so daß die isolierte Ileitis terminalis als seltenere Manifestation der Erkrankung anzusehen ist. Tabelle 15 zeigt abschließend die Häufigkeit der Erkrankung an verschiedenen Abschnitten des Magen-Darm-Traktes bei den 532 Patienten der NCCD-Studie.

Die Ausbreitung der Läsionen ist häufig segmental, häufiger erkranken jedoch auch größere Abschnitte des Dün- und Dickdarmes zusammenhängend (378). Am Dünndarm ist das terminale Ileum am häufigsten betroffen; die Frequenz des Dünndarmbefalles nimmt graduell bis zu Duodenum und Magen hin ab (348).

Tab. 15: Lokalisation des Morbus Crohn bei 535 Patienten
(NCCD) (348)

Magen	1 %
Duodenum	8 %
Jejunum	7 %
proximales Ileum	31 %
terminales Ileum	55 %
Caecum	25 %
Colon ascendens	25 %
Colon transversum	30 %
Colon descendens	27 %
Sigmoid	19 %
Rektum	14 %

Das gesamte Kolon ist in 20 - 50 % der Fälle mit Colitis granulomatosa befallen (322, 323, 338, 505), wobei jedoch kleinere, fleckförmige Areale normaler Schleimhaut immer wieder vorkommen. Das terminale Ileum ist hierbei in 75 % der Fälle mitbeteiligt (10, 338), was differentialdiagnostisch zur Abgrenzung von der Colitis ulcerosa von Bedeutung ist.

In 30 - 45 % der Fälle mit Colitis granulomatosa ist das rechtsseitige Kolon erkrankt, wobei bei diesen Patienten die Erkrankung in 90 % kontinuierlich vom terminalen Ileum auf das Kolon übergreift (10, 135, 505).

Ein einzelnes oder mehrere Segmente des Dickdarmes (in der Regel 2 - 4) sind in 25 - 35 % der Fälle mit Colitis granulomatosa betroffen (25, 31, 505). Lockhart-Mummery (325) beobachtete nur bei 8 % der Patienten mit Kolonerkrankung einen segmentalen Befall. Marshak (338), der bereits für den Erstbeschreiber der Erkrankung röntgenologische Untersuchungen durchführte, beobachtete einen segmentalen Kolonbefall noch wesentlich häufiger. Unter den Patienten mit Ileocolitis überwiegt der kontinuierliche Befall deutlich (502).

Das linksseitige Kolon ist bei 15 - 30 % der Patienten mit Colitis granulomatosa befallen, wobei bei diesen Patienten

das terminale Ileum nur in 10 % miterkrankt ist (10, 127, 325). Ein Befall des Rektums wird in 40 - 50 % der Fälle mit Crohnscher Erkrankung des Dickdarmes beobachtet (51, 127, 276, 323). Bei ca 5 % der Patienten kann das Rektum alleine betroffen sein (127, 135). Insgesamt ist bei der Colitis granulomatosa das terminale Ileum in 65 - 80 % der Fälle beteiligt (10, 338, 505). Mc Govern und Goulston (346) sowie Lockhart-Mummery und Morson (323) berichten in ihren frühen Arbeiten nur über eine Ileummitbeteiligung bei der Crohnschen Krankheit des Kolons in 30 - 40 % der Fälle. Dabei war der Ileumbefall nie sehr ausgedehnt und betrug höchstens 80 cm (346).

Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigen sich hinsichtlich der Lokalisation der Erkrankung in vielen Untersuchungen nicht (10, 147, 187, 323, 426). Lediglich Farmer (149) fand in der Gruppe der Patienten mit Colitis granulomatosa ein statistisch signifikantes Übergewicht der Männer. In Bezug auf die Altersstruktur fand Lockhart-Mummery (325) Patienten mit ausgedehnter Kolonerkrankung in allen Altersgruppen gleich verteilt, jedoch bei Patienten mit Ileitis einen Häufigkeitsgipfel in jüngerem Lebensalter, bei Patienten mit Befall von Rektum und Sigmoid einen Häufigkeitsgipfel in späterem Lebensalter (mehr als 70 % über 45 Jahre). Ritchie und Lennard-Jones (426) beobachteten ebenso einen linksseitigen Kolonbefall zusammen mit einer Erkrankung des Rektums vorwiegend bei älteren Patienten; 45 von 80 Patienten waren über 50 Jahre alt. Fahrländer und Shaley (137) fanden eine Häufung neu auftretender granulomatöser Kolitiden jenseits des 60. Lebensjahres.

4.3.2. Ausbreitung der Erkrankung

Verlaufskontrollen zeigen, daß die Crohnsche Krankheit bei einigen Patienten eine Tendenz zur Ausbreitung besitzt (501, 502); nur bei einer kleinen Anzahl von Patienten jedoch wurde eine Ausbreitung vom terminalen Ileum auf das Kolon sowie umgekehrt vom Kolon auf das terminale Ileum beobachtet (7, 502). Lange Zeit wurde angenommen, daß es

zu einer Ausdehnung der Erkrankung nur nach Operation kommen würde und der operative Eingriff dafür verantwortlich wäre. Erst Banks und Mitarbeiter (31) beschrieben unter insgesamt 168 Patienten 15 Fälle mit Ausdehnung der Erkrankung ohne vorausgehende Operation. Von diesen 15 Fällen zeigten 10 eine Ausdehnung in Kontinuität nach proximal oder distal, 3 Patienten zeigten eine diskontinuierliche Ausdehnung.

Marshak und Lindner (338) beobachteten bei Verlaufskontrollen des Dünndarms bei einigen Patienten zwar eine Zunahme der Befunde (Fisteln, Strikturen), jedoch auch über Jahre keine wesentliche Ausbreitung. Eine retrograde Ausbreitung der Erkrankung vom Kolon in das terminale Ileum hielten diese Autoren sowie Lewin und Swales (315) nicht für möglich.

Shalev und Fahrländer (464) beobachteten bei 14 von 71 nicht operierten Patienten in einem Intervall von durchschnittlich 2,5 Jahren eine radiologisch objektivierte Ausdehnung der Erkrankung auf vorher nicht erkrankte Darmabschnitte.

Interessant dabei erscheint, daß die Ausdehnung ausschließlich nach distal verlief. Lediglich bei 4 Patienten mit primärem Rektumbefall erkrankten zusätzlich proximal gelegene Darmabschnitte.

Da die Diagnose Morbus Crohn oft mit erheblicher zeitlicher Verzögerung gestellt wird, ist anzunehmen, daß eine spontane Ausbreitung der Entzündung häufiger vorkommt als man objektiv erfassen kann.

4.3.3. Eigene Ergebnisse

Lokalisation und Ausdehnung wurden in der Regel röntgenologisch und endoskopisch bestimmt, in einigen Fällen auch nach dem makroskopischen Aspekt anlässlich einer durchgeführten Laparotomie. Eine Untersuchung des oberen Gastrointestinaltraktes wurde nur bei entsprechenden Beschwerden durchgeführt. Der Vergleich der Lokalisation und Ausdehnung der Crohnschen Erkrankung in unserer Patientengruppe zum Zeitpunkt der Diagnosestellung mit anderen Serien (Tabelle 16), die die Colitis granulomatosa mit einbeziehen, zeigt, daß sie ähnlich zusammengesetzt ist wie z.B. die Serien von Farmer (145), Truelove (502), Fahrländer (135) und die der NCCD-Studie (348).

Tab. 16: Lokalisation des Morbus Crohn zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (n = 46 Pat.)

Lokalisation	männlich	weiblich	gesamt
terminales Ileum	4 (8,7%)	7 (12,2%)	11 (23,9%)
terminales Ileum und Kolon	11 (23,9%)	10 (21,7%)	21 (45,6%)
davon:			
Caecum	3 (6,5%)	2 (4,3%)	5 (10,8%)
rechtsseitiges Kolon	3 (6,5%)	1 (2,2%)	4 (8,7%)
linksseitiges Kolon	1 (2,2%)	1 (2,2%)	1 (2,2%)
segmental	1 (2,2%)	3 (6,5%)	4 (8,7%)
ges.Kolon (ohne Rektum)	4 (8,7%)	3 (6,5%)	7 (15,2%)
Kolon	4 (8,7%)	10 (21,7%)	14 (30,4%)
davon:			
Appendix		2 (4,3%)	2 (4,3%)
rechtsseitiges Kolon		1 (2,2%)	1 (2,2%)
linksseitiges Kolon	2 (4,3%)	2 (4,3%)	4 (8,7%)
segmental	1 (2,2%)		1 (2,2%)
ges.Kolon (ohne Rektum)	1 (2,2%)	5 (10,8%)	6 (13,0%)

Bei 23,9% unserer Patienten war das terminale Ileum befallen. Bei 45,6% waren das terminale Ileum und das Kolon gemeinsam erkrankt, wobei Kolon und terminales Ileum häufig kontinuierlich befallen waren. 30,4% zeigten eine Erkrankung des Dickdarmes. Das Rektum war bei insgesamt 13 Patienten (28,3%) mitbeteiligt, bei 3 Patienten (14,3%) aus der Gruppe mit Befall des Ileums und des Kolons

(21 Pat./100%), bei 10 Patienten (71,4%) aus der Gruppe mit ausschließlichem Kolonbefall (14 Pat./100 %).

Tab. 17: Lokalisation des Morbus Crohn bei Patienten mit Rektumbefall zum Zeitpunkt der Diagnosestellung (n = 13 Pat.)

Gruppe	männlich	weiblich	gesamt
terminales Ileum und Kolon	1	2	3
Kolon	3	7	10

Bei einer Patientin mit Erkrankung des terminalen Ileums und des gesamten Kolons war auch das Jejunum mitbeteiligt. Bei einem Patienten mit Erkrankung des terminalen Ileums konnte ein zusätzlicher Befall von Magen und Duodenum nachgewiesen werden, bei einer weiteren Patientin mit segmentalem Befall des Kolons sowie des terminalen Ileums war ebenfalls der Magen miterkrankt.

Bei 41 von 46 Patienten wurde bei Kontrolluntersuchungen, die in der Regel in einem Abstand von mehr als einem Jahr durchgeführt wurden, die Lokalisation und die Ausdehnung der Erkrankung überprüft. Dabei fand sich in 21 Fällen eine Ausdehnung der Erkrankung. In dieser Hinsicht weichen unsere Ergebnisse beträchtlich von den in der Literatur mitgeteilten Häufigkeitsangaben über eine Ausbreitung der Erkrankung ab (7, 135, 502).

In 6 Fällen war bei späteren Verlaufsuntersuchungen eine kontinuierliche Ausbreitung der Erkrankung vom terminalen Ileum auf das Kolon nachzuweisen, bei 7 Patienten war eine retrograde Ausbreitung der Erkrankung bei ursprünglichem Kolonbefall ins terminale Ileum festzustellen. Bei 5 Patienten mit Ileocolitis kam es zu einer Zunahme des Kolonbefalls. Bei 2 Patientinnen mit einer ursprünglich auf die Appendix beschränkten Erkrankung (diagnostiziert anlässlich einer Appendektomie) war im weiteren Verlauf eine Ausbreitung der Erkrankung auf das terminale Ileum sowie auf das Kolon nachzuweisen. Bei einer Patientin kam es

nach ursprünglicher Erkrankung des linksseitigen Kolons zusätzlich auch zu einer Erkrankung des rechtsseitigen Kolons. Auffallend war dabei, daß eine makroskopisch festgestellte Ausbreitung der Erkrankung in der Regel nicht mit einer Zunahme der Aktivität der Erkrankung einherging. Bei 17 der 21 Fälle wurde der Aktivitätsindex der Erkrankung zum Zeitpunkt der durchgeführten Untersuchungen bestimmt. Die Berechnung des Aktivitätsindexes wurde nach dem von der National Cooperative Crohn's Disease Study-Gruppe vorgeschlagenem Modus (44) durchgeführt. Der Aktivitätsindex war in 12 Fällen zum Zeitpunkt der ersten Bestimmung der Ausdehnung der Erkrankung höher als zum Zeitpunkt der Kontrollbestimmung der Erkrankungsausdehnung. Der Durchschnitt lag zum Zeitpunkt der Erstbestimmung der Ausdehnung der Erkrankung bei 256 im Vergleich zu 184 bei der Kontrollbestimmung. Tabelle 18 zeigt abschließend die Lokalisation des Morbus Crohn im weiteren Verlauf der Erkrankung bei 41 Patienten.

Tab. 18: Lokalisation des Morbus Crohn im weiteren Verlauf der Erkrankung bei 41 Patienten.

Lokalisation	männlich	weiblich	gesamt
terminales Ileum	2 (4,9%)	3 (7,3%)	5 (12,2%)
terminales Ileum und Kolon	11 (26,8%)	18 (43,9%)	29 (70,7%)
Kolon	3 (7,3%)	4 (9,6%)	7 (16,9%)

4.3.4. Der Morbus Crohn als eine diffuse Erkrankung des gesamten Gastrointestinaltraktes

Verschiedene Beobachtungen weisen darauf hin, daß die Crohn'sche Krankheit keine streng lokalisierte Erkrankung, sondern eher eine diffuse Erkrankung des Gastrointestinaltraktes darstellt.

Goodman, Skinner und Truelove (191) beobachteten bei Biopsien aus makroskopisch unauffällig aussehendem Rektum bei Crohn-Patienten einen gegenüber einem Normalkollektiv signifi-

nifikanten Anstieg der Plasmazell-Dichte in der Lamina propria, eine Zunahme des Volumens der Lamina propria sowie eine erhöhte Aktivität der Glucosaminsynthetase. Dieses Enzym ist in den Mukosazellen an der Bildung von Glykoproteinen beteiligt und könnte mittels einer erhöhten Glucosamin-Synthaseaktivität die Regeneration einer laufend geschädigten Schleimhaut anzeigen. Allan, Steinberg und Cooke (8) wiesen an 10 Crohn-Patienten mit Ileostomie nach totaler Kolektomie ohne Hinweis für ein Rezidiv im restlichen Darmabschnitt eine Verminderung des bidirektionalen Na-Fluxes nach; die Verminderung war dabei unabhängig von der Länge des resezierten Ileumabschnittes. Ruddell und Mitarbeiter (436, 437) fanden bei Crohn-Patienten mit makroskopisch unauffälligem Rektum eine Erniedrigung der transrektalen Potentialdifferenz. Die normale Rektumschleimhaut erscheint elektrisch polarisiert mit einer im Vergleich zur Serosa negativen Mukosa, wobei intra vitam die Differenz gegen eine intradermale, durch physiologische Kochsalzlösung geschaffene Blase gemessen wird. Zur Potentialdifferenz tragen im wesentlichen aktive Transportvorgänge, weniger osmotische oder passive Transportvorgänge am Rektumepithel bei. Die Autoren (436, 437) ziehen daraus den Schluß, daß bei der Crohnschen Krankheit eine primäre Störung der Epithelfunktion mit Beeinträchtigung des aktiven Na-Transportes besteht. Diese Störung könnte pathogenetisch auch für die Diarrhoe bei Morbus Crohn verantwortlich sein (218). Dunne, Allan und Cooke (9, 109, 152) fanden schließlich in histologisch unauffälliger Jejunal Schleimhaut bei Crohn-Patienten eine Verminderung der Aktivität der Bürstensaumenzyme (Disaccharidase). Diese Ergebnisse lassen den Schluß zu, daß trotz makroskopisch und histologisch unauffälliger Darmschleimhaut bei der Crohnschen Krankheit ein diffuser funktioneller Defekt der Schleimhaut besteht.

4.4. Symptomatik und Befunde bei Morbus Crohn

Der Morbus Crohn bietet infolge seiner, den gesamten Intestinaltrakt betreffenden Lokalisationsmöglichkeiten, aufgrund der verschiedenen extraintestinalen Manifestationsmöglichkeiten, die der Darmerkrankung zum Teil vorausgehen können und aufgrund der vom akuten Krankheitseintritt bis zur jahrelangen Progredienz reichenden Variabilität des Krankheitsbildes, eine äußerst bunte klinische Symptomatik. Neben den Symptomen, die zunächst auf andere Krankheitsbilder hinweisen, gibt es jedoch auch Erscheinungen, die von vorneherein einen Morbus Crohn wahrscheinlich machen können. Von Durchfällen und Entzündungszeichen begleitete Schmerzen im Unterbauch, Anal- und Kotfisteln nach Laparotomien müssen den Verdacht auf einen Morbus Crohn aufkommen lassen (98).

4.4.1. Initialsymptomatik

Die Crohnsche Krankheit zeigt in der Regel einen eher schleichenden Beginn mit uncharakteristischen Darmbeschwerden, gelegentlichen Durchfällen und evtl. unklaren Temperaturen (137, 223, 292, 438). Häufig werden die Beschwerden von den Patienten kaum auffällig empfunden (438). Tabelle 19 zeigt in einer Übersicht die Häufigkeit verschiedener Erstsymptome in verschiedenen Untersuchungsreihen. Die Häufigkeitsangaben sind jedoch nur bedingt miteinander vergleichbar, da in Erlangen neben dem führenden Initialsymptom auch andere Symptome angegeben sind. Obwohl viele Patienten über Bauchschmerzen klagen, ist es nach Krause (289) selten ein ernsthaftes Symptom. In der Regel suchen die Patienten wegen Durchfallattacken, Gewichtsverlust, Müdigkeit, Abgeschlagenheit sowie analer Komplikationen den Arzt auf (289, 323).

In ca. 20% der Fälle kann die Crohnsche Krankheit jedoch auch akut beginnen und kann klinisch das Bild eines 'akuten Abdomens' zeigen mit heftigen, teils kolikartigen Schmerzen im rechten Unterbauch oder diffus schmerzhaftem Abdomen (31, 193, 223, 502). Mittelgradiger Temperaturanstieg und

Leukocytose können vorhanden sein. Bei der klinischen Untersuchung finden sich Zeichen der Peritonitis mit Druckschmerz und Abwehrspannung (31). Die Beschwerden können Stunden bis Tage andauern, Durchfälle sind nicht die Regel (223). Ein Großteil dieser Patienten wird wegen des Verdachtes auf eine akute Appendizitis laparotomiert, wobei sich makroskopisch dann der Aspekt einer Ileitis terminalis bietet (173, 193, 449).

Tab. 19: Initiale Symptome bei Morbus Crohn

Symptom	Erlangen (373)	Marburg (52)	Belgien (505)
Abdominalschmerzen	78%	39%	30%
Durchfälle	64%	42%	50%
Gewichtsabnahme	54%	3%	
Fieber	29%	5%	5%
Analfissur, -fistel		10%	15%
Gelenkbeschwerden		2%	

Aber die Crohnsche Krankheit ist nicht in jedem Fall Ursache einer akuten terminalen Ileitis, die anlässlich einer wegen Appendizitisverdachtes durchgeführten Laparotomie entdeckt wird. Es handelt sich häufig um unspezifische Entzündungen - meist mit bakteriologischem und serologischem Nachweis von *Yersinia enterocolitica* (224). Auch bei dieser Infektion findet sich ein hochgradig entzündlich verändertes terminales Ileum, das ödematös verdickt, mit geschwellenem Mesenterium imponieren kann, während die Appendix reizlos erscheint (136, 193).

Im Unterschied zur Crohnschen Erkrankung heilen diese Fälle jedoch folgenlos aus (136, 224, 449). Herfarth (224) beobachtete nur in 10 - 15% der Fälle mit operativ bestätigter Ileitis terminalis im späteren Verlauf eine Crohnsche Erkrankung. Bei dieser Patientengruppe findet sich kein Hinweis auf eine bereits länger bestehende Erkrankung (Gewichtsabnahme, Fistel, Abszeß, Anämie) (31). Unklar bleibt jedoch, ob ein sich akut manifestierender Morbus Crohn mit

Befall des terminalen Ileums folgenlos ausheilen kann, wie dies z.B. für eine Reihe von Fällen von Brahme (51) beschrieben wurde.

Symptome, die sich bei atypischer Lokalisation der Erkrankung zeigen können, werden in einem späteren Abschnitt (4.4.3.) beschrieben.

4.4.2. Symptomatik im weiteren Verlauf der Erkrankung

Tabelle 20 zeigt in einer Übersicht die Häufigkeit der Symptome bei Crohn-Patienten, die im weiteren Verlauf der Erkrankung auftreten.

Tab. 20: Symptome im Verlauf bei Patienten mit Morbus Crohn

Abdominelle Schmerzen	85 - 100%	(52, 217, 289, 292, 435, 438)
Durchfälle	60 - 85%	(289, 292, 435, 438, 505)
Gewichtsabnahme	45 - 85%	(22, 52, 289, 292, 435, 438)
Analfissur, -fistel, -abszeß	20 - 30%	(22, 52, 435)
Übelkeit, Erbrechen	15 - 40%	(52, 217, 289)
Fieberschübe	15 - 30%	(22, 52, 217, 289, 438)
Blutige Stühle	15 - 25%	(52, 289, 292, 435, 502)
Obstipation	20 %	(292)

4.4.2.1. Abdominalschmerzen

Sie werden meistens im rechten Unterbauch oder im gesamten Unterbauch empfunden (173, 223), weniger häufig periumbilical (449) und gelegentlich im Oberbauch (137, 505). Ihr Charakter ist ziehend, manchmal steigern sie sich zu milden bis schweren Koliken. Die Koliken deuten auf eine Stehnose hin, entweder aufgrund eines submukösen Ödems oder einer Narbenbildung in der Darmwand (223, 449). Dabei ist meist auch eine gesteigerte Peristaltik zu beobachten, die

versucht, die Enge zu überwinden (438).

Die Schmerzen können auch an die Nahrungsaufnahme gebunden sein; die Patienten beobachten dann ungefähr 4 Stunden nach dem Essen Leibschmerzen, während sie im Hungerzustand schmerzlos sind (223). Teilweise besitzen die Schmerzen auch eine Beziehung zur Defäkation: unter Intensivierung der Abdominalschmerzen entwickelt sich Flatulenz, es folgt Stuhlgang, wobei der Schmerz erlischt (223).

Der Schmerzcharakter läßt keine Differenzierung hinsichtlich der Lokalisation der Erkrankung zu (145, 449). Einige Untersucher (313, 322, 505) halten jedoch heftige kolikartige, rechtsseitige Unterbauchschmerzen typisch für den Befall des terminalen Ileums und des rechtsseitigen Kolons. Das oft nur sporadische Auftreten abdomineller Schmerzen, sowie das gelegentliche Fehlen jeglicher abdomineller Schmerzsymptomatik erklären Fahrländer und Shalev (137) durch die besonderen Innervationsverhältnisse am Intestinum.

Spinale, markhaltige Fasern enden im Mesenterium in Gefäßnähe oder in der Nähe mesenterialer Lymphknoten, reichen aber nie an den Peritonealüberzug der Hohlorgane heran. Endverzweigungen des sympathischen Nervensystems, die übliche Schmerzreize nicht leiten und nur auf Zug und Druck ansprechen (viszerale Schmerzen) enden frei in der Serosa der Hohlorgane und geben Äste an die autonomen Plexus ab (465). Das parietale Peritoneum wird spinal von der Bauchwand her innerviert.

Dies macht verständlich, warum eine schon länger bestehende terminale Ileitis dann zu plötzlichen Schmerzen (z.B. Pseudoappendizitis) führen kann, wenn die Entzündung direkt oder via Fistel den Bereich der spinalen, myelinisierten, auf normale Schmerzen ansprechenden sensiblen Fasern erreicht. Viszerale, sympathisch geleitete, durch Zug oder Druck im Bereich der Hohlorgane entstehende Schmerzempfindungen treten bei Hyperperistaltik des intakten, gegen Stenosen im Dünndarm und Dickdarm kämpfenden Darmes auf. 1931 haben Blomfield und Polland (46), später häufig bestätigt, die viszerale Schmerzleitung durch Einführung von Ballonsonden in den Dünndarm geprüft und nachgewiesen, daß

die Dehnung des Jejunums und des oberen Ileums zu Oberbauchschmerzen führt. Dies macht verständlich, daß Dünn-
darmschmerzen häufig auch mit Oberbauchschmerzen anderer
Genese verwechselt werden.

4.4.2.2. Stuhlverhalten

Die Diarrhoe ist bei der Crohnschen Krankheit meist nur
mäßig ausgeprägt. Crohn-Patienten setzen durchschnittlich
3 - 6 Stühle ab; die Konsistenz ist häufig breiig, selte-
ner flüssig (213, 223, 160). Häufig ist gleichzeitiger
Schleimabgang (213, 505). Während die Diarrhoe bei der
Colitis ulcerosa häufig von Tenesmen begleitet ist, feh-
len letztere beim Morbus Crohn (99, 173). Für typisch
hält Lennard-Jones (313) Durchfälle ohne starken Stuhl-
drang; der Patient läßt relativ große Mengen breiigen,
bzw. flüssigen Stuhles bei relativ wenigen Gelegenheiten.
Der Verlauf der Durchfälle ist in der Regel kontinuierlich
oder intermittierend. Bei Patienten mit Einengung des Dar-
lumens sind Durchfallattacken gewöhnlich begleitet von
kolikartigen Darmbeschwerden (322).

Nach Farmer (145) läßt jedoch die Zahl und die Konsistenz
der Stühle keine statistisch signifikanten Rückschlüsse
auf den befallenen Darmabschnitt zu. Dagegen sind makros-
kopisch blutige Stühle häufiger bei Kolon-und/oder Rektum-
befall zu erwarten (145). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen
auch andere Untersucher (323, 449). Lockhart-Mummery und
Morson (323) beschrieben bei 45% ihrer Patienten mit Ko-
lonbefall zumindest einmalig auftretende blutige Durchfälle.
Dabei werden blutige Durchfälle im Gegensatz zur Colitis
ulcerosa sehr selten initial beobachtet (52). Eine Erklä-
rungsmöglichkeit dafür wäre, daß blutige Durchfälle bei der
Crohnschen Krankheit erst nach zusätzlicher mechanischer
Alteration der erkrankten Darmschleimhaut im Verlauf einer
Durchfallsattacke auftreten, während bei der Colitis ulce-
rosa die primäre Schleimhautschädigung für die Blutung ver-
antwortlich ist.

Occulter Blutverlust ist dagegen bei 30 - 50% der Patienten
in annähernd gleicher Häufigkeit bei Dünn- und Dickdarmer

krankung beschrieben (143, 306, 449, 505).

Die Durchfälle beim Morbus Crohn könnten pathophysiologisch durch mehrere Mechanismen verursacht sein, die sich auch kombinieren können. Am häufigsten sind es Motilitätsstörungen mit Durchschließen von flüssigem Darminhalt durch eine Stenose, die die dünnen Stuhlentleerungen verursachen, wobei eine ungenügende Rückresorption von Wasser und Elektrolyten im erkrankten Darm von Bedeutung ist (137). Durch Messungen der bidirektionalen Wasser- und Elektrolytbewegungen konnten Atwell und Mitarbeiter (26) bei der Crohn-schen Krankheit nachweisen, daß in den erkrankten Darmabschnitten die Resorption gestört ist. Seltener werden Durchfälle durch eine Unterbrechung des enterohepatischen Kreislaufes der Gallensäuren verursacht. Das terminale Ileum stellt den Ort der Gallensäurenrückresorption dar. Aus diesem Grund kommt es bei Entzündung oder Resektion des terminalen Ileums zu einer Malabsorption von Gallensäuren (174, 238). Das Ausmaß der Gallensäurenmalabsorption bei Resektion oder Entzündung dieses Darmabschnittes ist noch Gegenstand von Untersuchungen.

Darmentleerungen können bei Morbus Crohn jedoch auch ganz normal sein (213). Weiter ist bei der Crohnschen Krankheit auch der Wechsel zwischen Durchfällen und Obstipation bekannt, teilweise besteht nur Obstipation. Ritchie und Lennard-Jones (426) beobachteten Obstipation bei 11 von 80 Patienten mit Dickdarmerkrankung.

4.4.2.3. Gewichtsverlust

Die Gewichtsabnahme bei Crohn-Patienten hat vielfältige Ursachen. Neben einer verminderten Nahrungsaufnahme sind ein gesteigerter Verbrauch sowie eine Malabsorption verantwortlich (95). Ursache der verminderten Nahrungsaufnahme sind Anorexie, evtl. in Verbindung mit ausgeprägtem Krankheitsgefühl und Angst vor der Auslösung abdomineller Schmerzen bei der Nahrungsaufnahme. Krause (289) beobachtete ausgeprägten Gewichtsverlust vor allem bei jüngeren Patienten.

Neben dem Gewichtsverlust wird bei Kindern und Jugendlichen auch ein verzögertes Wachstum beobachtet. Es kann der Mani-

festation der Erkrankung bei Kindern und Jugendlichen um Monate bis Jahre vorausgehen (449). Dieses Symptom ist bei Crohn-Patienten häufiger als bei Patienten mit Colitis ulcerosa (276).

4.4.2.4. Fieber

Febrile Temperaturen mäßigen Grades oder abendliche subfebrile Temperaturen finden sich in 15 - 30% der Fälle (22, 52, 90, 289). Das Fieber weist in der Regel auf akute Exazerbationen hin und pflegt in Remissionszeiten zu verschwinden (223, 322).

4.4.2.5. Weitere abdominale Symptome

Häufig werden bei der Crohnschen Krankheit abdominale Beschwerden wie Völlegefühl nach dem Essen, Druckgefühl im Epigastrium, Meteorismus und Flatulenz beobachtet (359, 4505).

4.4.2.6. allgemeine Krankheitserscheinungen

Allgemeines Krankheitsgefühl, Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsschwäche sind häufige Symptome der Crohnschen Dün- und Dickdarmerkrankung (322, 449, 505). Die Erkrankung kann sogar über lange Zeit ohne Abdominalbeschwerden verlaufen. Es dominieren dann die oben erwähnten Symptome sowie allgemeine Entzündungszeichen (BKS-Erhöhung, Fieber, Anämie und Gewichtsverlust (336).

Nach Krause (289) sind dies vor allem bei jüngeren Patienten häufig erste Zeichen der Crohnschen Krankheit.

4.4.3. Symptomatik bei atypischer Lokalisation der Erkrankung

4.4.3.1. Ösophagus

Eine Erkrankung des Ösophagus ist eine sehr seltene Möglichkeit der Manifestation des Morbus Crohn; in der Literatur finden sich darüber nur wenige Berichte (112, 170, 209, 3

Oft werden auch stenosierende Wandveränderungen, häufig kombiniert mit einem Morbus Crohn des Dünndarmes, als Veränderungen im Sinne der Crohnschen Krankheit deklariert, obwohl eindeutige histologische Kriterien zum Teil fehlen (110, 503). Es wird jedoch auch über eine röntgenologisch, endoskopisch und histologisch (Granulome) gesicherte, isolierte Erkrankung der Speiseröhre berichtet (305, 321). Aufgrund der geringen Anzahl der in der Literatur berichteten Fälle ist es nicht möglich, die klinischen Symptome der Ösophagitis regionalis Crohn näher zu umreißen. Die meisten Kasuistiken berichten jedoch, in Abhängigkeit vom Ausmaß der Stenosierung, über Dysphagie, retrosternale Schmerzen sowie Regurgitation (110, 170, 321).

4.4.3.2. Magen und Duodenum

Die Manifestation des Morbus Crohn im Magen gilt ebenfalls als Rarität. Bis 1974 waren nach Zusammenstellungen aus der englischsprachigen Literatur erst 34 Fälle beschrieben worden (252, 309). Dennoch scheint auch das Auftreten des Morbus Crohn am Magen entweder zuzunehmen oder häufiger entdeckt zu werden; Gonzales und Kennedy (190) fanden eine Beteiligung des Magens bei 6 von 76 Patienten. Generelle Angaben über die Häufigkeit einer Erkrankung des Magens lassen sich aufgrund der wenigen berichteten Fälle nicht geben. In der 'National Cooperative Crohn's Disease-Studie' wurde eine röntgenologisch faßbare Mitbeteiligung des Magens in 1% der Fälle (n = 535) berichtet (187). Dabei sind die Veränderungen fast ausschließlich auf das Antrum beschränkt, bei kontinuierlicher Mitbeteiligung des Duodenums erscheint auch der Pylorus verändert (83, 206, 280, 396, 500). Die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Erkrankung des Magens zeigt eine kontinuierliche oder diskontinuierliche Miterkrankung des Duodenums (83, 141, 154, 187, 190, 206, 252, 254, 280, 361, 396, 500), wobei wiederum der kontinuierliche Typus mit Lokalisation am Bulbus duodeni und der Pars horizontalis superior dominiert. Wesentlich seltener wird eine Aussparung des Duodenums bei zusätzlicher Erkrankung von Ileum und/oder Kolon berichtet (83, 108, 141, 206, 230, 252, 254,

428). Sehr selten finden sich in der Literatur Berichte über eine isolierte Erkrankung des Magens (190, 252). Fahimi betrachtet diese isolierte 'chronisch-granulomatöse Gastritis' als klinisch-pathologische Krankheitseinheit (134). Haggit und Meissner (209) schlagen vor, die Diagnose 'Morbus Crohn des Magens' auf die Fälle zu beschränken, bei denen außer dem Magen auch noch andere Regionen des Gastrointestinaltraktes miterkrankt sind. Über eine Erkrankung des Duodenums wird wesentlich häufiger berichtet als über eine Erkrankung von Magen oder Speiseröhre; sie kommt bei 0,5 - 8% der Patienten mit Morbus Crohn vor (145, 154, 187, 257, 391, 396, 500). In über 80% der Fälle besteht bereits eine Crohnsche Erkrankung von Ileum oder Kolon, ehe eine Beteiligung des Duodenums diagnostiziert wird. In seltenen Fällen tritt die Duodenalerkrankung gleichzeitig mit einer Erkrankung von Ileum und Kolon auf (500). Ungewöhnlich ist die Diagnose einer ausschließlich am Duodenum lokalisierten Enteritis regionalis, wobei sich in der Folgezeit jedoch häufig Crohn-typische Veränderungen am Ileum oder Kolon entwickeln (154, 257, 396, 524).

Die klinische Symptomatik bei Erkrankung des Magens unterscheidet sich nicht wesentlich von der Symptomatik bei Erkrankung des Duodenums. In 88 - 97% der Fälle werden Schmerzen im Epigastrium angegeben (154, 209, 252, 254, 257, 396, 500), die als Dauerschmerzen oder als intermittierende Schmerzen auftreten können (154, 165, 257, 272) und gelegentlich durch Nahrungsaufnahme verschlimmert werden (154, 272). Dabei sind die Schmerzen im Vergleich zu den Beschwerden bei einem peptischen Ulcus eher mild (154).

Völlegefühl, Übelkeit und Erbrechen als Symptome einer Magenausgangsstenosierung bzw. Stenosierung des Duodenallumens werden bei 57 - 75% der Patienten beobachtet (154, 209, 252, 254, 257, 396, 500). Erbrechen tritt häufig postprandial auf und lindert gewöhnlich die Beschwerden (154, 209, 308, 396). In der Literatur werden gelegentlich (154, 209, 254, 396) Durchfälle und Gewichtsverlust als Symptome einer Erkrankung von Magen oder Duodenum angeführt; da di

überwiegende Zahl der Patienten eine begleitende Erkrankung von Ileum oder Kolon zeigte, scheint die oben beschriebene Zuordnung dieser Symptome nicht möglich. Differentialdiagnostisch bietet die Abgrenzung der Enteritis regionalis des Magens und Duodenum vom peptischen Ulcus das größte Problem. Fielding und Mitarbeiter (154) betonen, daß im Vordergrund stehende Schmerzen typischer für ein peptisches Ulcus sind, daß jedoch eine früh auftretende Obstruktionssymptomatik ohne wesentliche Schmerzen typischer für einen Morbus Crohn von Magen oder Duodenum ist. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei Patienten mit bekannter Crohnscher Erkrankung des Ileums oder Kolons zusätzlich auftretende Schmerzen im Epigastrium und Symptome einer Obstruktion von Magen oder Duodenum den Verdacht auf eine Miterkrankung dieser Abschnitte des Gastrointestinaltraktes lenken sollten (154, 209, 254, 500, 524).

4.4.3.3. Appendix

Die Appendix kann alleine, in Kontinuität mit der Erkrankung von Caecum und terminalem Ileum oder in Form einer isolierten Läsion bei segmentalem Befall anderer Teile des Dünn- oder Dickdarmes betroffen sein. Umstritten war lange Zeit, ob die Appendix isoliert erkranken kann. Geht man jedoch davon aus, daß die Crohnsche Krankheit jeden Teil des Gastrointestinaltraktes befallen kann, so ist es naheliegend, anzunehmen, daß die Appendix auch gelegentlich allein befallen ist. Brahme (51) fand unter 191 Patienten in 12 Fällen eine ausschließliche Erkrankung der Appendix, wobei in 10 von 12 Fällen epitheloidzellige Granulome nachzuweisen waren. Alle außer 1 Patienten waren nach der Appendektomie frei von weiteren Symptomen geblieben. Truelove und Pena (502) fanden bei 2 von 221 Patienten eine ausschließliche Erkrankung der Appendix.

Lockhart-Mummery und Morson (323) fanden unter 75 Patienten mit Colitis granulomatosa in 5 Fällen Crohn-typische Veränderungen der Appendix, bei 2 Patienten in Kontinuität mit der Erkrankung des Caecum, bei 3 Patienten in Form

eines segmentalen Befalles. Bei Befall des terminalen Ileums und des Caecum ist die Appendix in 50% der Fälle betroffen (392), 90% der von Nivatvongs (392) und Jacobson (245) zusammengestellten Fälle mit alleinigem Appendixbefall waren zwischen 10 und 30 Jahre alt. Klinisch ist die Symptomatik bei einer Crohnschen Erkrankung der Appendix nicht zu unterscheiden von der einer akuten Appendizitis (245, 392), sodaß in der Regel bei allen Patienten eine Laparotomie aufgrund des Verdachtes auf eine akute Appendizitis durchgeführt wird. Das Risiko der Entwicklung einer postoperativen Wundfistel läßt sich erheblich mindern, wenn die Appendektomie nur durchgeführt wird bei makroskopisch unauffälligem Caecum und wenn bei makroskopisch auffälligem Caecum eine begrenzte Ileokolektomie ausgeführt wird (245, 340, 392). Wenn sich dennoch eine Fäkalfistel entwickelt, so ist sie das Resultat einer "Verletzung" des Dünndarmes und nicht die Folge einer Appendektomie (340). Es können jedoch auch Patienten mit bekannter Enteritis regionalis im weiteren Verlauf eine nicht-granulomatöse Appendizitis entwickeln (282).

4.4.3.4. Rektumerkrankung

Auf die Häufigkeit einer Rektumbeteiligung ist bereits eingegangen worden (4.3.1.). Die Crohnsche Erkrankung des Enddarmes verursacht häufig weniger Symptome, als man aufgrund der schweren strukturellen Veränderungen des Rektum und des Anus erwarten würde (426). Lockhart-Mummery und Morson (322) beobachteten bei Patienten mit Rektumbefall vor allem morgendliche Durchfälle. Buchmann, Alexander-Williams und Allan (62) fanden bei Patienten mit Rektumbefall eine umgekehrte Beziehung zwischen dem Fassungsvermögen des Rektums und dem Ausmaß der Proktitis. Als Ursache diskutieren obengenannte Autoren entweder eine erhöhte Sensitivität des Nervenplexus oder eine erhöhte Rigidität der Darmwand. Die Häufigkeit der Defäkation zeigte dabei keine Korrelation mit dem Ausmaß der Proktitis; sie unterschied sich nicht von der Häufigkeit bei Erkrankung von Dünndarm und Kolon.

Im Unterschied zum Befall höherer Darmabschnitte beobachteten Lockhart-Mummery und Morson (322) jedoch bei Patienten mit Rektumerkrankung vor allem morgendliche Durchfälle.

4.4.4. Körperliche Untersuchungsbefunde bei Morbus Crohn

Druckschmerz im rechten Unterbauch ist ein häufiger Befund bei der Crohnschen Krankheit; Mc Govern und Goulston (346) fanden ihn in 60% der Fälle. Häufig findet sich auch ein periumbilikaler oder generalisierter Druckschmerz (346). Pathologisch-anatomisches Korrelat für diesen Befund sind in der Regel erkrankte Darmsegmente (323).

Zu den auffallendsten abdominellen Befunden gehört der walzenförmige Tumor im rechten Unterbauch, seltener im linken Unterbauch (31). Die Walze muß bei Palpation nicht immer schmerzhaft erscheinen (306). Die Häufigkeitsangaben schwanken zwischen 15 und 30% (31, 292, 435, 438).

Die Walzenbildung im rechten Unterbauch ist bedingt durch die transmurale Entzündung mit Verdickung der Darmwand durch das entzündliche Infiltrat. Eine tastbare Walze kann auch durch die Verklebung eines erkrankten Darmsegmentes (in der Regel eine terminale Ileumschlinge) mit den umliegenden Organen bedingt sein oder ein erkranktes Darmsegment mit verdicktem anliegendem Mesenterium darstellen (449). Walzen sind häufig bei Erkrankung des terminalen Ileums und kontinuierlicher Kolonerkrankung tastbar (306), jedoch nur gelegentlich bei alleinigem Kolonbefall (449). Lockhart-Mummery und Morson (223) fanden eine druckschmerzhafte Walze im rechten Unterbauch bei 8% ihrer Patienten mit Kolonerkrankung.

4.4.5. Eigene Ergebnisse

4.4.5.1. Häufigkeit der Symptome der Crohnschen Krankheit

Einen Überblick über die Erstsymptome der Erkrankung geben die Tabellen 21 - 24.

Häufigstes Symptom waren Abdominalschmerzen mit 84,4%; Durchfälle traten bei 69,6% der Patienten, Gewichtsverlust bei 52,2% der Patienten auf. Eine Aufschlüsselung der Erstsymptome hinsichtlich der später festgestellten Lokalisation der Erkrankung zeigen die Tabellen 22 - 24.

Unterschiede bestehen insofern, als Durchfälle bei Dünndarmbefall wesentlich seltener auftreten als bei Erkrankung des Kolons. Hautveränderungen (v.a. Erythema nodosum) und Gelenkschmerzen wurden nur bei Patienten mit Kolonmitbeteiligung beobachtet.

Tab. 21: Erstsymptome der Crohnschen Erkrankung bei 46 Patienten

Symptom	weiblich 27	männlich 19	gesamt (n= 46)
Schmerzen	23	16	39 (84,8%)
Diarrhoe	21	11	32 (69,6%)
Gewichtsverlust	12	12	24 (52,2%)
Fieber	8	3	11 (23,9%)
Appetitminderung	4	2	6 (13,0%)
Völle-, Druckgefühl	6	2	8 (17,4%)
Blähungen	4	2	6 (13,0%)
Obstipation	3		3 (6,5%)
Hautveränderungen	2		2 (4,3%)
Gelenkschmerzen	2	2	4 (8,6%)

Tab. 22: Erstsymptome bei Erkrankung des terminalen Ileums

Symptom	weiblich 7	männlich 4	gesamt n = 11 (100%)
Schmerzen	6	4	10 (90,9%)
Diarrhoe	4	1	5 (45,4%)
Gewichtsverlust	4	2	6 (54,5%)
Fieber	2	2	4 (36,4%)
Appetitminderung	1		1 (9,1%)
Völle-, Druckgefühl	1	1	2 (18,2%)
Blähungen		1	1 (9,1%)
Obstipation	1		1 (9,1%)
Hautveränderungen			
Gelenkschmerzen			

Tab. 23: Erstsymptome bei Erkrankung des terminalen Ileums
und des Kolons

Symptom	weiblich 10	männlich 11	gesamt n = 21 (100%)
Schmerzen	8	8	16 (76,2%)
Diarrhoe	9	6	15 (71,4%)
Gewichtsverlust	5	7	12 (57,1%)
Fieber	3	1	4 (19,0%)
Appetitminderung	1		1 (4,8%)
Druck-, Völlegefühl	3		3 (14,3%)
Blähungen	2		2 (9,6%)
Obstipation	1		1 (4,8%)
Hautveränderungen			
Gelenkschmerzen	1		1 (4,8%)

Tab. 24: Erstersymptome bei Erkrankung des Kolons

Symptom	weiblich 10	männlich 4	gesamt n=14 (100%)
Schmerzen	9	4	13 (92,8%)
Diarrhoe	8	4	12 (85,7%)
Gewichtsverlust	3	3	6 (42,8%)
Fieber	3		3 (21,4%)
Appetitminderung	2	2	4 (28,6%)
Druck-, Völlegefühl	2	1	3 (21,4%)
Blähungen	2	1	3 (21,4%)
Obstipation	1		1 (7,1%)
Hautveränderungen	2		2 (14,2%)
Gelenkschmerzen	1	2	3 (21,4%)

In der Regel begann die Erkrankung schleichend, bei 7 Patienten (50,0%) war jedoch ein akuter Beginn der Erkrankung zu beobachten. Die in unserem Patientengut beobachtete Häufigkeit entspricht den in der Literatur mitgeteilten Angaben über einen akuten Krankheitsbeginn (31, 223, 502).

Klinisch zeigte sich dabei das Bild eines 'akuten Abdomens' mit heftigen, teils kolikartigen Schmerzen im rechten Unterbauch oder mit diffus schmerzhaftem Abdomen. Bei 4 Patienten begann die Erkrankung mit heftigen kolikartigen Bauchschmerzen in Verbindung mit mittelgradigem Fieber und wässrigen, zum Teil blutigen Durchfällen. 2 Patienten wurden unter dem Bild eines akuten Abdomens mit diffusen Bauchschmerzen und generalisierter Abwehrspannung laparotomiert; dabei fand sich bei einem Patienten eine Perforation des terminalen Ileums, die zweite Patientin zeigte entzündliche Veränderungen im Bereich des rechten Kolons. Heftige kolikartige Bauchschmerzen und Fieber ohne begleitende Durchfälle bestanden bei einem Patienten. Bei allen Patienten ging die Erkrankung nach akutem Beginn in ein chronisches Stadium über. Tabelle 25 zeigt die Häufigkeit des akuten Erkrankungsbeginns in den verschiedenen Lokalisationsgruppen.

Tab. 25: Akuter Erkrankungsbeginn und Lokalisation der Erkrankung bei 7 Patienten

	terminales Ileum	terminales Ileum und Kolon	Kolon
männlich	2	1	0
weiblich	0	1	3

Die Tabellen 26 - 29 zeigen die Häufigkeit der verschiedenen Symptome in unserem Patientengut zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Dabei entspricht die Häufigkeit der einzelnen Symptome den in der Literatur mitgeteilten Angaben (siehe Tabelle 20). Bei Betrachtung der Symptomatik in den verschiedenen Lokalisationsgruppen zeigen sich Unterschiede nur bezüglich der Durchfälle sowie der Hautveränderungen und der Gelenkschmerzen. Durchfälle finden sich wiederum in der Gruppe mit alleiniger Erkrankung des terminalen Ileums nur bei 45,4% der Fälle, während sie bei Mitbeteiligung des Kolons in ca. 80% der Fälle beobachtet werden. Hautveränderungen und Gelenkschmerzen traten nur bei Kolonmitbeteiligung auf.

Tab. 26: Symptome der Crohnschen Erkrankung bei Diagnosestellung bei 46 Crohn-Patienten

Symptom	weiblich 27	männlich 19	gesamt (n = 46)
Schmerzen	25	16	41 (89,1%)
Diarrhoe	21	13	34 (73,9%)
Gewichtsverlust	21	16	37 (80,4%)
Fieber	11	6	17 (36,9%)
Appetitabnahme	12	8	20 (43,5%)
Druck-, Völlegefühl	9	5	14 (30,4%)
Blähungen	10	4	14 (30,4%)
Obstipation	4	3	7 (15,2%)
Hautveränderungen	2	3	5 (10,9%)
Gelenkschmerzen	1	4	5 (10,9%)

Tab. 27: Symptome bei Diagnosestellung bei Erkrankung des
terminalen Ileums

Symptom	weiblich	männlich	gesamt n = 11 (100%)
Schmerzen	7	4	11 (100%)
Diarrhoe	5		5 (45,4%)
Gewichtsverlust	6	4	10 (90,9%)
Fieber	2	3	5 (45,4%)
Appetitminderung	4	4	8 (72,7%)
Druck-, Völlegefühl	3	2	5 (45,4%)
Obstipation	3	1	4 (36,4%)
Blähungen	2	2	4 (36,4%)
Hautveränderungen			
Gelenkschmerzen			

Tab. 28: Symptome bei Diagnosestellung bei Erkrankung des
terminalen Ileums und Kolons

Symptom	weiblich	männlich	gesamt n = 21 (100%)
Schmerzen	9	8	17 (80,9%)
Diarrhoe	9	9	18 (85,7%)
Gewichtsverlust	7	8	15 (71,4%)
Fieber	6	3	9 (42,8%)
Appetitminderung	5	2	7 (33,3%)
Druck-, Völlegefühl	3	2	5 (23,8%)
Obstipation			
Blähungen	4	2	6 (28,6%)
Hautveränderungen	1	2	3 (14,3%)
Gelenkschmerzen		1	1 (4,8%)

Tab. 29: Symptome bei Diagnosestellung bei Kolonerkrankung

Symptom	weiblich 10	männlich 4	gesamt n = 14 (100%)
Schmerzen	9	4	13 (92,8%)
Diarrhoe	7	4	11 (78,6%)
Gewichtsverlust	8	4	12 (85,7%)
Fieber	3		3 (14,4%)
Appetitminderung	3	2	5 (35,7%)
Druck-, Völlegefühl	3	1	4 (19,0%)
Blähungen	4		4 (19,0%)
Obstipation	1	2	3 (14,4%)
Hautveränderungen	1	1	2 (9,5%)
Gelenkschmerzen	1	3	4 (19,0%)

Die Tabellen 30 - 33 zeigen die Häufigkeit der einzelnen Symptome im gesamten Erkrankungsverlauf. Ein Vergleich mit der Symptomatik zum Zeitpunkt der Diagnosestellung läßt jetzt eine wesentlich höhere Häufigkeit an Hautveränderungen (19,6%) und Gelenkschmerzen (45,6%) erkennen. Auch Durchfälle sind im Verlauf der Erkrankung bei Patienten mit ursprünglichem Befall des terminalen Ileums wesentlich häufiger aufgetreten als zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Nach den beschriebenen Ergebnissen wären, entgegen den Untersuchungen von Farmer und Mitarbeiter (145) Durchfälle bei alleinigem Befall des Dünndarmes **seltener** als bei Kolonbefall. Die Zunahme der Durchfälle im Verlauf der Erkrankung könnte auf die Ausbreitung der Erkrankung auf das Kolon zurückgeführt werden.

Tab. 30: Symptome im Verlauf der Crohnschen Erkrankung

Symptom	weiblich 27	männlich 19	gesamt n = 46
Schmerzen	26	16	42 (91,3%)
Diarrhoe	24	16	40 (86,9%)
Gewichtsverlust	23	16	39 (84,8%)
Fieber	13	8	21 (45,6%)
Appetitminderung	14	11	25 (54,3%)
Druck-, Völlegefühl	10	6	16 (34,8%)
Obstipation	8	6	14 (30,4%)
Blähungen	16	6	22 (47,8%)
Hautveränderungen	6	3	9 (19,6%)
Gelenkschmerzen	9	12	21 (45,6%)

Tab. 31: Symptome im Verlauf der Crohnschen Erkrankung
bei ursprünglichem Befall des terminalen Ileums

Symptom	weiblich 7	männlich 4	gesamt n = 11
Schmerzen	7	4	11 (100 %)
Diarrhoe	6	2	8 (72,7%)
Gewichtsverlust	7	4	11 (100 %)
Fieber	3	3	6 (54,5%)
Appetitminderung	5	4	9 (81,0%)
Druck-, Völlegefühl	3	2	5 (45,4%)
Obstipation	5	2	7 (63,6%)
Blähungen	3	2	5 (45,4%)
Hautveränderungen	1		1 (9,1%)
Gelenkschmerzen	3	3	6 (54,5%)

Tab. 32: Symptome im Verlauf der Crohnschen Erkrankung
bei ursprünglichem Befall des terminalen Ileums
und des Kolons

Symptom	weiblich 10	männlich 11	gesamt (n= 21)
Schmerzen	9	8	17 (80,9%)
Diarrhoe	9	10	19 (90,5%)
Gewichtsverlust	7	8	15 (71,4%)
Fieber	6	5	11 (52,4%)
Appetitminderung	5	5	10 (47,6%)
Druck-, Völlegefühl	3	2	5 (23,8%)
Obstipation		2	2 (9,5%)
Blähungen	7	4	11 (52,4%)
Hautveränderungen	3	2	5 (23,8%)
Gelenkschmerzen	1	5	6 (28,6%)

Tab. 33: Symptome im Verlauf der Crohnschen Erkrankung
bei ursprünglichem Befall des Kolons

Symptom	weiblich 10	männlich 4	gesamt (n= 14)
Schmerzen	10	4	14 (100 %)
Diarrhoe	9	4	13 (92,8%)
Gewichtsverlust	9	4	13 (92,8%)
Fieber	4		4 (28,6%)
Appetitminderung	4	2	6 (42,9%)
Druck-, Völlegefühl	4	2	6 (42,9%)
Obstipation	3	2	5 (35,7%)
Blähungen	6		6 (42,9%)
Hautveränderungen	2	1	3 (21,4%)
Gelenkschmerzen	5	4	9 (64,3%)

4.4.5.2. Beschreibung der Symptomatik

4.4.5.2.1. Abdominalschmerzen

Abdominalschmerzen traten bei unseren Patienten am häufigsten im Unterbauch (vorwiegend rechtsseitig) auf, seltener im Mittel- oder Oberbauch, selten war das ganze Abdomen fallen. Schmerzen, deren Ursache in einer Komplikation der Erkrankung zu suchen sind (Fistel, Abszeß usw.) wurden hier nicht erfaßt. In vielen Fällen zeigten Abdominalschmerzen im Verlauf der Erkrankung eine wechselnde Lokalisation.

32,6% unserer 46 Patienten klagten im Verlauf der Erkrankung über Oberbauchschmerzen, 28,3% der Patienten über vorwiegend periumbilikale Schmerzen, 58,7% der Patienten über Unterbauchschmerzen und 26,1% über Schmerzen, die das gesamte Abdomen betrafen. Bei drei der 15 Patienten mit Oberbauchschmerzen traten die Schmerzen vorwiegend linksseitig auf, während bei den übrigen das Epigastrium betroffen war. Vier der 27 Patienten mit Unterbauchschmerzen klagten über vorwiegend linksseitige Beschwerden, bei 5 Patienten war der gesamte Unterbauch, bei 18 Patienten der rechtsseitige Unterbauch betroffen.

Der Charakter der Schmerzen wurde von unseren Patienten häufig als ziehend beschrieben; die Schmerzen können sich in vielen Fällen zu milden Koliken steigern.

Drei Patienten klagten über stechenden Charakter der Schmerzen, von einer Patientin wurden die Schmerzen als brennend empfunden.

Häufig treten die Schmerzen gemeinsam mit Durchfallattacken auf.

Sieben Patienten klagten über zunehmende kolikartige Leidschmerzen, die mit Beginn der Defäkation leichter wurden. Acht Patienten schilderten eine Abhängigkeit der Schmerzen von der Nahrungsaufnahme; dabei würden Abdominalschmerzen 1/2 - 1 Std. nach dem Essen auftreten. Teilweise schilderten die Patienten auch eine Abhängigkeit der Schmerzen von gewissen Nahrungsmitteln (fettige Speisen, Obst, Sauerkraut).

Milch). Eine Beziehung zwischen der Lokalisation der Erkrankung und der Lokalisation der Abdominalschmerzen sowie dem Charakter der Schmerzen ließ sich nicht nachweisen.

4.4.5.2.2. Stuhlverhalten

Die Tabellen 34 - 36 zeigen in einer Übersicht das Stuhlverhalten bei 46 Crohn-Patienten.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung klagten 34 Patienten (73,9%) über Durchfälle. Bei 21 Patienten mit Diarrhoe lag die Frequenz zwischen 3 und 5 Stühlen/die, bei 13 Patienten zwischen 6 und 10 Stühlen/die. Lediglich 2 Patienten wiesen eine Frequenz von mehr als 10 Stühlen/die auf. Dabei war eine Abhängigkeit der Stuhlfrequenz von der Lokalisation der Erkrankung zu beobachten; sie lag bei Kolonbeteiligung wesentlich höher als bei alleiniger Ileumerkrankung. Blutspuren waren im Stuhl von 12 Patienten (26,1%) nachweisbar, makroskopisch sichtbare Blutbeimengungen fanden sich bei 7 Patienten (15,2%). Schleimauflagerungen zeigten die Stühle von 17 Patienten (36,9%). Sowohl Blut- als auch Schleimbeimengungen fanden sich häufiger bei Patienten mit Kolonbefall (Tab. 37). Der Stuhlgang war häufig breiig, lediglich bei Patienten mit einer Stuhlfrequenz über 6/die waren auch flüssige Stühle zu beobachten. Über Tenesmen klagte nur eine Patientin mit Kolonbefall, im übrigen beobachteten die Patienten keinen starken Stuhldrang.

Tab. 34: Stuhlverhalten vor der Diagnosestellung bei 46 Patienten mit Morbus Crohn

Stuhlgang	Dünndarmbe- fall		Dünndarm- u. Kolonbefall		Kolonbefall		gesamt n = 46
	w	m	w	m	w	m	
Diarrhoe	4/7	1/4	8/10	5/11	9/10	4/4	31
Obstipation	1/7		1/10				2
Wechsel Diarrhoe und Obstipation				1/11			1
normal	2/7	3/4	1/10	5/11	1/10		12

Tab. 35: Stuhlverhalten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung
bei 46 Patienten mit Morbus Crohn

Stuhlgang	Dünndarmbe- fall		Dünndarm- u. Kolonbefall		Kolonbefall		gesa- mte n =
	w	m	w	m	w	m	
Diarrhoe	4/7		8/10	8/11	10/10	4/4	34
Obstipation	1/7						1
Wechsel							
Diarrhoe u. Obstipation	1/7			1/11			2
normal	1/7	4/4	1/10	2/11			8
Diarrhoe							
3- 5/die	4		7	6	2	2	21
6-10/die			2	2	8	1	13
10/die			1		1		2

Tab. 36: Stuhlverhalten im weiteren Verlauf bei 46 Patien-
ten mit Morbus Crohn

Stuhlgang	Dünndarmbe- fall		Dünndarm- u. Kolonbefall		Kolonbefall		gesa- mte n =
	w	m	w	m	w	m	
Diarrhoe	3/7	1/4	6/10	5/11	7/10	2/4	24
Obstipation	2/7	1/4		1/11			4
Wechsel							
Diarrhoe u. Obstipation	1/7	1/4				2/4	4
normal	1/7	1/4	4/10	5/11	3/10		14
Diarrhoe							
3- 5/die	3	1	4	3	3	4	18
6-10/die	1	1	2	2	3		9
10/die	1						1

Tab. 37: Stuhlbeimengungen

	Dünndarmbe- fall		Dünndarm- u. Kolonbefall		Kolonbefall		gesa- mte n =
	w	m	w	m	w	m	
Blut							
occult	2/7	1/4	3/10	3/11	3/10		12
makroskop. sichtbar			2/10	2/11		3/4	7
Schleim	3/7	1/4	2/10	2/11	7/10	2/4	17

4.4.5.2.3. Körpergewicht

Bei 39 Patienten wurden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Körpergewicht und Körpergröße bestimmt. Die Patienten lagen im Durchschnitt um 12,4% unter ihrem Idealgewicht (Idealgewicht definiert als Körpergröße minus 100 minus 10% bei Männern, minus 15% bei Frauen). Lediglich 9 Patienten waren idealgewichtig oder wogen noch mehr. Die Abweichung war mit 19,4% in der Gruppe mit Erkrankung des Dünndarmes am größten, in den Gruppen mit zusätzlicher oder alleiniger Kolonerkrankung lag sie bei 10% (Tabelle 38).

Tab. 38: Abweichung vom Idealgewicht bei 39 Patienten mit Morbus Crohn

Lokalisation	Zahl der Patienten	Abweichung
Dünndarm	6 w / 3 m	19,4%
Dünndarm und Kolon	9 w / 9 m	10,0%
Kolon	8 w / 4 m	10,7%
gesamt (39 Patienten)	23 w / 16 m	12,4%

Eine Beziehung zwischen Körpergewicht und dem Ausmaß der Durchfälle war nicht festzustellen.

4.4.5.2.4. Weitere Symptome

Die Häufigkeit weiterer Symptome der Crohnschen Erkrankung ist aus den Tabellen 21 - 30 ersichtlich. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung wurden ein allgemeines Krankheitsgefühl, Müdigkeit, Abgeschlagenheit und Leistungsschwäche bei 31 Patienten (67,4%) beobachtet (bei 9/11 Patienten mit Befall des Ileums, 13/21 Patienten mit gemeinsamer Erkrankung des Ileums und Kolons sowie bei 9/14 Patienten mit alleiniger Kolonerkrankung). Auf Komplikationen des Morbus Crohn wird im nächsten Abschnitt eingegangen.

4.4.5.3. Symptomatik bei atypischer Lokalisation der Erkrankung

Drei Patienten (2 weiblich/1 männlich) zeigten einen Befall des Magens mit kontinuierlichem Übergreifen der Erkrankung auf das Duodenum, in einem Fall lediglich auf den Bulbus duodeni, in zwei Fällen auf die Pars horizontalis superior. Die Patienten klagten über Übelkeit, Druck- und Völlegefühl sowie intermittierend auftretende Schmerzen im Epigastrium, teilweise abhängig von der Nahrungsaufnahme.

Gastroskopisch fanden sich in zwei Fällen vergrößerte, hypertrophe Schleimhautfalten im Antrumbereich, teilweise in Verbindung mit einer erosiven Gastritis. Im Duodenum war eine ödematös, pseudopolypös veränderte Schleimhaut nachzuweisen. Während der makroskopische Befund typisch für die Crohnsche Erkrankung schien, fanden sich histologisch nur unspezifische entzündliche Schleimhautveränderungen (wie im gleichzeitig erkrankten Ileum und/oder Kolonbereich). Eine Patientin zeigte makroskopische Veränderungen im Sinne einer erosiven Antrumgastritis und einer teilweise hämorrhagischen Duodenitis in Verbindung mit einem Narbenbulbus. Dieser Befund schien makroskopisch weniger typisch für einen Morbus Crohn, dennoch waren histologisch bei Biopsien aus dem Antrum epitheloidzellige Granulome in der Lamina propria nachzuweisen. Bei dieser Patientin fanden sich auch im Kolon epitheloidzellige Granulome. Die Diagnose der Crohnschen Krankheit war bei allen drei Patienten 3 - 15 Monate vor Entdeckung der Mitbeteiligung von Magen und Duodenum gestellt worden.

Bei drei Patientinnen zeigte die Magen-Dünndarm-Passage zusätzlich zum Befall des terminalen Ileums auch entzündliche Veränderungen des Jejunums. Zwei dieser Patienten klagten circa 1/2 Stunde nach dem Essen über Übelkeit, teilweise Erbrechen und heftige krampfartige Schmerzen; eine Patientin beschrieb kolikartige Schmerzen periumbilical, unabhängig von der Nahrungsaufnahme und ohne Übelkeit bzw. Erbrechen. Röntgenologisch waren in einem Fall

ein Pflastersteinrelief sowie Engstellung des Lumens, in zwei Fällen Stenosierungen in Verbindung mit entzündlichen Veränderungen nachzuweisen.

Bei zwei Patientinnen war unter dem klinischen Verdacht einer Appendizitis eine Laparotomie durchgeführt worden. Dabei fand sich in beiden Fällen eine auf die Appendix beschränkte Entzündung; die histologische Untersuchung erbrachte in einem Fall Crohn-typische Veränderungen, im zweiten Fall Veränderungen, die mit der Crohnschen Krankheit vereinbar erschienen. Beide Patienten klagten über akut aufgetretene rechtsseitige Unterbauchschmerzen mit Temperaturanstieg auf 38 - 38,5 Grad. Bei einer Patientin waren postoperativ starke Durchfälle aufgetreten, die zweite Patientin zeigte ca. 6 Monate nach der Operation multiple Fisteln im Narbenbereich. Dünndarm und Kolon waren bei später durchgeführten Untersuchungen in beiden Fällen erkrankt. Die Symptomatik bei Rektumbefall zeigte keine Unterschiede gegenüber der Symptomatik bei Erkrankung des Kolons.

4.4.5.4. Körperliche Untersuchungsbefunde

63% unserer 46 Patienten zeigten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Druckschmerzen im Abdominalbereich, manchmal begleitet von geringer Abwehrspannung. In der Regel war der Druckschmerz im rechten Unterbauch nachzuweisen, manchmal periumbilikal und selten generalisiert.

Lokalisierter abdomineller Druckschmerz fand sich bei 10/11 Patienten mit Befall des Dünndarmes, bei 11/21 Patienten mit gemeinsamer Erkrankung von Dünn- und Dickdarm, sowie bei 8/14 Patienten mit alleiniger Kolonerkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Auskultatorisch wahrnehmbare Durchspritzgeräusche waren in den Untersuchungsbefunden lediglich bei 3 Patienten vermerkt.

Bei keinem der Patienten aus unserem Kollektiv war eine Walze vor der Diagnosestellung beschrieben worden. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung war eine Walze im rechten Unterbauch bei 21,7% der Patienten zu palpieren, im weite-

ren Verlauf der Erkrankung war eine Walze zusätzlich bei 15,2% der Patienten nachzuweisen. Tabelle 39 zeigt die Häufigkeit einer tastbaren Walze bei verschiedenen Lokalisationsvariationen.

Tab. 39: Häufigkeit einer tastbaren Walze bei verschiedenen Lokalisationsvariationen

Lokalisation der Erkrankung	Gesamtzahl der Patienten der Gruppe	Anteil der Pat. mit tastbarer Walze zum Zeitpunkt der Diagnosestellung	Anteil der mit erstmalig tastbarer Walze im weiteren Verlauf der Erkrankung
terminales Ileum	11	45,5 %	9,1 %
terminales Ileum und Kolon	21	23,8 %	18,2 %
Kolon	14	0 %	14,3 %

Insgesamt war bei 36,9% der Patienten während des Verlaufes der Erkrankung eine Walze im Bereich des rechten Unterbaues zu palpieren. Sie war tastbar bei 44,4% der weiblichen Patienten und bei 26,3% der männlichen Patienten.

4.5. Extraintestinale Manifestationen des Morbus Crohn

Extraintestinale Manifestationen des Morbus Crohn treten nach der NCCD-Studie (417) bei 24% der Patienten auf. Häufig werden mehrere extraintestinale Manifestationen bei einem Patienten beobachtet, so daß eine gemeinsame Ursache dieser Veränderungen wahrscheinlich ist (417). Möglicherweise ist eine Hypersensitivitätsreaktion mit Ablagerung von Immunkomplexen in Synovia, Haut und Auge pathogenetisch von Bedeutung (201, 249).

4.5.1. Spezifische Organmanifestationen

Extraintestinale Manifestationen des Morbus Crohn können als spezifische oder unspezifische Organbeteiligungen auftreten. Bei den spezifischen Organmanifestationen lassen sich histologisch die für den Morbus Crohn typischen Gewebsveränderungen nachweisen (216). Sie sind mit Ausnahme der Analregion selten (Tabelle 40).

Tab. 40: Spezifische Organmanifestationen des Morbus Crohn
(nach 216)

<u>Lokalisation</u>	<u>Häufigkeit</u>
Mundhöhle	Einzelfälle
Haut (ausgenommen Analregion)	Einzelfälle
Analregion	ca. 30 %
bei Dickdarmbefall	50 - 70 %
bei Rektumbefall	fast 100 %
Urogenitaltrakt	selten
Knochen, Gelenke	Einzelfälle

4.5.1.1. Analregion

Seit vielen Jahren weiß man, daß Patienten mit der klassischen Crohnschen Erkrankung des terminalen Ileums oft auch Veränderungen der Analregion zeigen. Ungewöhnlich ist, daß der Morbus Crohn auf den Analkanal und die perianale Region ohne Veränderungen höherer Magen-Darm-Abschnitte beschränkt bleibt. Die Analregion kann isoliert, in Kontinui-

tät mit Rektum und Kolon oder zusammen mit Segmenten des Dünn- oder Dickdarms erkranken (378). Die Häufigkeit der Miterkrankung der Analregion ist abhängig von der Lokalisation der Erkrankung, insgesamt wird sie jedoch auf 30 - 40% der Crohn-Patienten geschätzt (294, 324, 417, 487). Bei 25% der Patienten mit Crohnscher Erkrankung des terminalen Ileums sind, wenigstens zeitweise, Analveränderungen zu beobachten. Die Häufigkeit einer Analbeteiligung steigt mit dem Ausmaß des Kolonbefalls auf bis zu 70% (324). Bei Beteiligung des Rektums finden sich in nahezu 100% der Fälle Analveränderungen (7, 324). Bei der Colitis ulcerosa werden in 7% Analveränderungen (häufig Fisteln und Fissuren geringeren Ausmaßes) beschrieben (322). Tabelle 41 zeigt mögliche Analveränderungen bei Morbus Crohn.

Tab. 41: Typische Veränderungen im Analbereich

perianale Haut:	livide Verfärbung, ödematös und hypertrophisch
Ulcerationen	
Fissuren:	atypisch gelegen, einfach oder multipel, wenig schmerzhaft
Anal fisteln:	einfach oder komplex

Die livide Verfärbung geht gewöhnlich mit einem Ödem der perianalen Haut einher; dadurch können die Analpapillen teilig kondylomartig aufgetrieben erscheinen (294, 324). Wenn Analfissuren auftreten, so liegen sie häufiger an den lateralen Analrändern als an der dorsalen Zirkumferenz; dort treten häufiger nicht 'Crohn-assoziierte' Fissuren auf (324). Manchmal sind mehrere Fissuren zu beobachten. Die umgebende Haut ist gewöhnlich livide verfärbt und ödematös verändert, so daß die Fissuren die umgebende Haut unterminieren scheinen (194, 322).

Nach Lockhart-Mummery (324) sind Fissuren längsverlaufene Ulcerationen im Analkanal, die sich bis zum anorektalen Übergang erstrecken können. Ödematöse Hautfalten können oft schmerzlose Fissuren verdecken (7).

Fissuren können sich teils als mehr longitudinal ausgerichtete Ulcerationen mit brückenartig erhaltenen Haut-

arealen, teils in Form tiefer, radiär angeordneter Risse weiter auf die perianale Haut ausdehnen, oder als schwere proliferativ-ulceröse Proktitis das gesamte Rektum in den Krankheitsprozeß miteinbeziehen (294, 505). Dabei kann es nach Fibrosierung zu narbigen Strikturen des Analkanals kommen (7). Die Ulcerationen können sich bei Frauen nach ventral auf die dorsalen Anteile der Vulva erstrecken. Ein Fortschreiten der Ulcerationen kann zur Zerstörung des ischiorektalen Fettgewebes und der Analmuskulatur führen (324). Ulcera, die weniger häufig vorkommen als Fissuren, zeigen ähnliche Veränderungen der umgebenden Haut, wie sie bei Fissuren beschrieben sind (322, 378).

Analfisteln entwickeln sich oft erst nach spontaner Perforation oder Inzision perianaler Abszesse (294, 451). Durch die transmurale Entzündung der Darmwand können Verklebungen der entzündeten Darmschlingen mit dem Beckenboden entstehen, wobei der Entzündungsprozeß in Form von Fissuren und Abszessen auf das lockere perirektale Gewebe übergreift. In vielen Fällen bahnt dabei ein Abszess einen granulierenden Gang zwischen der dorsalen Blasenwand und dem Rektosigmoid als Weg für eine Perianalfistel (291, 378, 451, 487). Nach van Patter (406) gehen Perianalfisteln oder Abszesse ohne offensichtliche Erkrankung höherer Darmabschnitte von Entzündungsreaktionen in den Morgagni'schen Krypten aus. Dabei können die Fistelgänge im Analkanal, aber auch nach Durchbruch durch den M.levator ani in höheren Darmabschnitten enden (324). Als Komplikation können fuchsbauartige Fistelgänge entstehen, die nicht selten den gesamten Beckenboden durchsetzen und durch ständige Rezidive allmählich zur völligen Zerstörung des Sphinkterorganes führen können. (7, 31, 372). Inkontinenz wird jedoch nach Alexander-Williams (5) weniger durch die Krankheit verursacht, als durch zu aggressives chirurgisches Vorgehen. Analfisteln werden bei 20 - 30% der Crohn-Patienten beobachtet (5, 222, 451).

Nach Lockhart-Mummery und Morson (322, 324) können bei Analveränderungen bei Morbus Crohn in bis zu 65% der Fälle epitheloidzellige Granulome nachgewiesen werden, in den restlichen Fällen findet sich nur unspezifisches Granula-

tionsgewebe. Mit der Größe der Biopsie aus Ulcus, Fissur oder Fistel steigt auch die Chance, ein epitheloidzelliges Granulom nachzuweisen (194).

Patienten mit Analveränderungen bei Morbus Crohn haben, abgesehen bei perianalen Abszessen, oft überraschend wenige Beschwerden. Fissuren, Ulcera, Fisteln sind häufig wenig schmerzhaft, verursachen aber Wundgefühl und können dünnflüssigen Eiter absondern (194, 266, 324). Auffallend ist ein nur selten erhöhter Sphinktertonus (505). Alexander-Williams (7), der 109 Patienten mit Analveränderungen untersuchte, fand bei 74 Patienten Fissuren, bei 56 Patienten Perianalfisteln; 70% der Patienten waren symptomlos, 30% zeigten Schmerzen, Wundgefühl, Blutung oder Eiterung. In der NCCD-Studie (417) wurden bei 36% von 569 Patienten im Verlauf der Crohnschen Erkrankung Analveränderungen beobachtet; 14% zeigten Fissuren, 11% Perianalfisteln, 4% anorektale Strikturen und 3% Perianalabszesse.

Analveränderungen können zu jedem Zeitpunkt der Crohnschen Erkrankung auftreten. Bei 25% der Patienten ist der Analbereich erster Manifestationsort des Morbus Crohn (145, 324). In einem Zeitraum von Monaten bis zu 10 Jahren können höhere Darmabschnitte erkranken (194, 266). Bei einigen Patienten kann das (erneute) Auftreten von Analveränderungen erstes Zeichen eines Rezidivs am Darm nach erfolgreicher medikamentöser oder chirurgischer Therapie sein (324).

Auch die alleinige Manifestation der Erkrankung im Analbereich ohne Beteiligung höherer Darmabschnitte wurde beschrieben (194). Diagnostisch hilfreich ist die histologische Untersuchung exzidierten Gewebes oder einer Probebiopsie wegen des möglichen Nachweises epitheloidzelliger Granulome, vor allem bei jahrelang bestehenden Analveränderungen ohne Hinweis auf eine manifeste Darmerkrankung. Ohne Nachweis von Granulomen muß sich die Diagnose auf den makroskopischen Aspekt stützen (194).

Neben der Colitis ulcerosa müssen differentialdiagnostisch bei Analveränderungen Erkrankungen wie Lues, Aktinomykose, Lymphogranuloma inguinale, Tuberkulose und Dermatitis

perianalis fistulosa abgegrenzt werden (294).

Morson, Gray und Lockhart-Mummery (194, 324, 378) betrachten die Läsion der Analregion bei der Crohnschen Erkrankung nicht als Komplikation höher gelegener Prozesse, sondern als einen segmentalen Befall des Magen-Darm-Traktes, der häufig vorkommt. Die Gründe für die häufige Mitbeteiligung der Analregion sind noch unbekannt. Da der Morbus Crohn vorzugsweise die Abschnitte des Magen-Darm-Traktes befallen soll, die sehr stark von lymphatischem Gewebe durchsetzt sind, könnte der Analbereich aufgrund der Aggregation von Lymphgewebe um die Analdrüsen ebenfalls zu den Prädispositionsstellen der Erkrankung gehören (194).

4.5.1.2. Weitere spezifische Organmanifestationen

Selten sind weitere spezifische Organmanifestationen in der Mundhöhle, am Urogenitaltrakt, an der Haut (außer Analregion), an Knochen und Gelenken (24, 32, 67, 151, 318, 382, 395, 477). Da diese Organe wesentlich häufiger unspezifische Mitreaktionen bei einer intestinalen Manifestation des Morbus Crohn zeigen, kann nur der histologische Befund die spezifische Organbeteiligung beweisen (216).

In der Mundhöhle finden sich spezifische Manifestationen in Form von Mundulcera und schmerzhaften Infiltrationen in der Wangenschleimhaut oder in der Gingiva (Übersicht bei 151). Ihr Auftreten zeigt eine gewisse Korrelation mit der Aktivität der Darmerkrankung (32), die granulomatösen Läsionen im Mund können der Darmmanifestation jedoch auch um Jahre vorausgehen (67, 151). Carr (67) berichtet über einen Patienten, bei dem eine granulomatöse Cheilitis Jahre vor der Manifestation der Erkrankung am terminalen Ileum aufgetreten war. Makroskopisch zeigte sich eine einseitige, von Fissuren durchfurchte Schwellung der Lippe. An der Haut sind ebenfalls spezifische Manifestationen beschrieben. Mc Callum und Kinmont (343) berichteten über 2 Patientinnen mit submammillär gelegenen ulcerösen Veränderungen, Mountain (382) fand ebenfalls ulceröse Hautveränderungen bei einer Patientin submammillär,

bei einer weiteren in einer querverlaufenden Hautfalte unteren Abdominalbereich. Interessant erscheint, daß die Hautveränderungen immer an Orten beschrieben sind, an denen Hautareale übereinander liegen, und die damit auch Prädispositionsstellen für intertriginöse Veränderungen darstellen. Gelegentlich treten spezifische ulceröse Hautveränderungen auch in der Nähe von Ileostomien und Kolostomien bei Crohn-Patienten auf (382). Auch das subkutane Gewebe kann isch ohne darüberliegende Ulcerationen befallen sein; Lieberman und Greene (318) beschrieben bei einer 26-jährigen Patientin mit Morbus Crohn an beiden Armen mehrere, geringe schafte subkutan gelegene Knötchen mit einem Durchmesser von 1,0 bis 1,5 cm, bei denen der Nachweis typischer Granulome gelang.

Gelegentlich wird auch über eine diskontinuierliche Beteiligung der äußeren Genitalien bei Morbus Crohn berichtet (24, 382, 477). Atherton und Mitarbeiter (24) berichteten über den Nachweis epitheloidzelliger Granulome im Präputium eines 6-jährigen Jungen mit Crohn-typischen Läsionen in Rektum und Analkanal.

Eine weitere Form einer spezifischen Miterkrankung bei Morbus Crohn wurde von Nugent und Mitarbeiter (395) beschrieben. Sie konnten bei einem 44-jährigen Crohn-Patienten mit Hüftschmerzen im proximalen Femur nicht-verkäsene Epitheloidzellgranulome nachweisen. Aber auch die Synovia kann in spezifischer Weise erkranken; Lindström und Mitarbeiter (320) fanden bei einem Patienten mit Morbus Crohn in der Synovialis eines entzündeten Sprunggelenkes epitheloidzellige Granulome.

4.5.1.3. Eigene Ergebnisse

Bei 20 (43,5%) unserer 46 Patienten waren während des Verlaufes der Erkrankung Analveränderungen zu beobachten. Sie traten bei 9 (33%) von 27 weiblichen Patienten und bei 11 (57,9%) der 19 männlichen Patienten auf. Die Häufigkeit der beobachteten Analveränderungen zeigt Tabelle 42.

Tab. 42: Analveränderungen bei 46 Crohn-Patienten

Analveränderungen	Dünndarmbefall		Dünn- und Dickdarmbefall		Dickdarmbefall		gesamt n = 46
	m	w	m	w	m	w	
Analfistel	1/4	1/7	2/11	2/10	2/4	1/10	9 (19,6%)
Abszeß mit nachfolgender Fistel			4/11	1/10	2/4	1/10	8 (17,4%)
Analabszeß			2/11				2 (4,4%)
Fissuren		1/7	2/11		2/4	3/10	8 (17,4%)
perianales Ödem und/oder kondylomartige Auftreibung der Analpapillen			1/11	3/10	1/4	1/10	6 (13,0%)
livide Verfärbung		1/7		2/10	1/4		4 (8,7%)
Ulcerationen			2/11			1/10	3 (6,5%)

Anal fisteln (mit oder ohne vorausgehende Abszeßbildung) waren mit 37% die am häufigsten nachweisbaren pathologischen Befunde. Bei neun Patienten fanden sich als unspezifische Befunde innere oder äußere Hämorrhoiden. Ein Patient mit Rektumerkrankung zeigte eine Sphinkterstenose.

Analveränderungen bei Patienten mit ausschließlichem Dünndarmbefall bestanden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nicht. Im weiteren Verlauf waren Analveränderungen bei 4 Patienten zu beobachten, wobei die Erkrankung zu diesem Zeitpunkt das Kolon miteinbezog. Eine Analbeteiligung war bei 19 von 36 Patienten mit Kolonerkrankung zu beobachten.

Sie fand sich vor allem bei Patienten mit ausgedehnter Kolonerkrankung sowie vorwiegend linksseitigem Kolonbefall. Bei allen 13 Patienten mit Rektumbefall fanden sich Analveränderungen.

60% der Veränderungen wurden nach, 33,3% bei und 6,7% vor der Diagnosestellung beschrieben. Dabei wurden teilweise rezidivierende Analfisteln oder -abszesse bei 7 Patienten bis zu 10 Jahre vor dem Auftreten weiterer Darmsymptome bzw. vor der Diagnosestellung beobachtet.

Die Analabszesse ohne nachfolgende Fistelbildung traten bei beiden Patienten zwei bzw. drei Jahre vor der Diagnose der Crohnschen Krankheit auf.

Offen bleibt jedoch, ob alle vor der Diagnosestellung beobachteten Analveränderungen der Crohnschen Krankheit zugeordnet werden können. Histologische Untersuchungen von Gewebeproben aus dem erkrankten Analbereich wurden bei unseren Patienten nicht durchgeführt. Weitere spezifische Organmanifestationen konnten an unserem Patientengut nicht beobachtet werden.

4.5.2. Unspezifische Mitreaktion extraintestinaler Organe

Im Vergleich zu den spezifischen extraintestinalen Organmanifestationen sind unspezifische Reaktionen, (d.h. ohne Granulomnachweis) außerhalb des Gastrointestinaltraktes beim Morbus Crohn wesentlich häufiger anzutreffen (Tabelle 43).

Tab. 43: Unspezifische Organbeteiligungen bei Morbus Crohn
(nach 216)

<u>Lokalisation</u>	<u>Häufigkeit</u>
Haut, Mundschleimhaut	ca 20 %
Auge	ca 5 %
Gelenke	ca 3 - 20 %
Leber	40 - 50 %
Knochen	Einzelfälle

Die Häufigkeit einer unspezifischen Mitreaktion extraintestinaler Organe scheint unabhängig von der Lokalisation der Erkrankung (417). Eine unspezifische Mitreaktion extraintestinaler Organe wurde lediglich bei Patienten mit gleichzeitig bestehender perianaler Erkrankung in statistisch signifikanter Weise häufiger beobachtet als bei Patienten ohne perianale Erkrankung (417).

4.5.2.1. Unspezifische Veränderungen der Haut und Mundschleimhaut bei Morbus Crohn

Die Mitbeteiligung der Haut kann sich in Form eines Erythema nodosum oder eines Pyoderma gangraenosum manifestieren (54, 201). Im Bereich der Mundschleimhaut wird eine Stomatitis aphthosa beobachtet. Dabei finden sich Ulcera an Mundboden, Gaumen, Unter- und Oberlippe sowie an der Uvula (201). Die Glossitis ist dagegen Folge einer gleichzeitig bestehenden Malabsorption bei Dünndarmbefall des Morbus Crohn (216). Die Häufigkeit von Veränderungen der Haut und Mundschleimhaut bei Morbus Crohn wird mit 8 - 15% angegeben. Mc Callum und Kinmont (343) fanden Veränderungen in 43%, schlossen jedoch darin perianale Läsionen mit ein. In früheren Studien wird eine Incidenz von 1 - 2% angegeben (17, 406). Während Greenstein, Janowitz und Sachar (201) Haut- und Mundschleimhautveränderungen häufiger bei der Colitis granulomatosa nachwiesen, waren die beschriebenen Veränderungen in der NCCD-Studie (417) in allen Lokalisationsgruppen gleich verteilt. Hier fanden sich Erythema nodosum und Pyoderma gangraenosum bei 3% der Patienten, die Stomatitis aphthosa bei 5% der Patienten.

Auch das Erythema nodosum oder das Pyoderma gangraenosum sowie die Stomatitis aphthosa gehen häufig mit einer Aktivierung der Darmerkrankung einher (54, 145). Die Veränderungen bilden sich bei Besserung der intestinalen Manifestation des Morbus Crohn meist spontan zurück (216).

4.5.2.2. Unspezifische Veränderungen der Augen bei Morbus Crohn

Eine Augenmitbeteiligung bei Morbus Crohn wird in 2 - 4% der Fälle berichtet (201, 417). Die Augen können in Form einer Uveitis, Iritis oder Keratokonjunktivitis miterkranken. Auch eine Retinitis und selten eine Retrobulbärneuritis können beobachtet werden (201, 328). Nach Janowitz und Sachar (250) treten diese Augenveränderungen häufig mit anderen unspezifischen extraintestinalen Manifestationen des Morbus Crohn, insbesondere mit Arthritiden auf, sodass eine Verwechslung mit dem Reiter-Syndrom möglich ist. Die Patienten klagen über Augenschmerzen, vermehrten Tränenfluß, Trübung des Gesichtsfeldes, Schlierensehen, Lichtscheu und reduziertes Sehvermögen (216). Die Augenveränderungen zeigen bei Besserung des intestinalen Darmbefundes ebenfalls rückläufige Tendenz (114).

Während Greenstein, Janowitz und Sachar (201) Augenkomplikationen häufiger bei der Colitis granulomatosa (13%) als bei der Dünndarmerkrankung (1%) beobachteten, konnte in der NCCD-Studie (417) eine Abhängigkeit der Häufigkeit von Augenkomplikationen von der Lokalisation der Erkrankung nicht beobachtet werden.

4.5.2.3. Unspezifische Veränderungen der Gelenke und Knochen bei Morbus Crohn

Dabei handelt es sich um Arthralgien oder schmerzhafte Arthritiden, die entweder ein einzelnes oder mehrere Gelenke betreffen können (17). Bei den Arthritiden ist im Gegensatz zu den Arthralgien eine Gelenkschwellung, eventuell auch eine Übererwärmung festzustellen. Die in der Literatur beschriebenen Häufigkeitsangaben (Tabelle 44) differieren beträchtlich, wahrscheinlich abhängig davon, ob Arthralgien dazugerechnet wurden.

Nach verschiedenen Untersuchungen ist die Häufigkeit der Gelenkbeteiligung abhängig von der Lokalisation der Erkrankung. Farmer und Mitarbeiter (145) sowie Greenstein

und Mitarbeiter (201) fanden eine Gelenkbeteiligung bei alleiniger Kolonerkrankung signifikant häufiger als bei einer Erkrankung des Dünndarmes. Diese Beobachtung konnte in der NCCD-Studie nicht bestätigt werden (417).

Tab. 44: Häufigkeit unspezifischer Gelenkbeteiligungen bei Morbus Crohn

<u>Untersucher</u>	<u>Häufigkeit</u>
van Patter (406)	4,5 %
Answell und Wighley (17)	15 %
Haslock und White (215)	20,4 %
Farmer et al. (145)	7,2 %
NCCD-Studie (417)	33 %
Greenstein (201)	23 %
Crohn und Yarnis (90)	3,14%

Bei den Polyarthralgien bzw. Polyarthritiden sind am häufigsten die proximalen Interphalangealgelenke der Finger, die Kniegelenke sowie Hand- und Fußgelenke befallen (17). Bei der Monarthritiden bzw. der Arthralgie eines einzelnen Gelenkes sind vorwiegend die großen Gelenke betroffen; das Kniegelenk ist bei unspezifischer Mitreaktion der Gelenke am häufigsten beteiligt, gefolgt vom Schultergelenk (17, 479). Arthritiden sind seronegativ (332). Die Gelenkbeteiligung verläuft in der Mehrzahl der Fälle mild. Bei der klinischen Untersuchung finden sich nur minimale Funktionseinbußen. Die Attacken sind in der Regel nur kurzdauernd (mehrere Tage bis 8 Wochen) (17) und gehen meist mit einer Exazerbation der Grundkrankheit einher (17, 215, 450). Im Gegensatz dazu verläuft die Symptomatik der Spondylitis ankylopoetica und der Sacroiliitis in der Regel unabhängig von der Aktivität der Darmerkrankung (17, 215). Meist folgen Arthralgien und Arthritiden der Manifestation der Grunderkrankung, nur selten gehen sie ihr voraus oder treten gleichzeitig mit ihr auf (17). Röntgenologisch können selbst bei ausgeprägtem klinischen Befund keine Zeichen

eines Knochen- oder Knorpelschadens im Bereich der betroffenen Gelenke nachgewiesen werden (17, 215); nur bei der Spondylitis ankylopoetica mit peripherer Gelenkbeteiligung finden sich röntgenologische Veränderungen: periarticuläre Demineralisation, Verschmälerung des Gelenksspalt, kleine Erosionen der Gelenkfläche (383). In nur wenigen Fällen liegt eine histologische Untersuchung der Synovialis vor, wobei sich meistens eine unspezifische Synovitis findet (479).

Eine seltene unspezifische Organbeteiligung ist die hypertrophe Osteoarthropathie, bei der es zu einer umschriebenen periostalen Knochenneubildung meist am Unterschenkel kommt (491). Häufiger finden sich periostale Knochenneubildungen bei Lungenerkrankungen, selten bei Leberzirrhose und Tumoren des Gastrointestinaltraktes (491). Als weitere skelettale Störung beim Morbus Crohn werden Trommelschlegelfinger und -zehen beobachtet (215, 279). Kitis (279) fand Trommelschlegelfinger, die durch entsprechende Nagelvermessungen objektiviert wurden, bei 38% von 200 Patienten mit Morbus Crohn. Das anatomische Substrat ist eine Bindegewebsvermehrung des Periostes im Bereich der Endphalangen.

4.5.2.4. Eigene Ergebnisse (extraintestinale Manifestationen)

Tabelle 45 zeigt in einer Übersicht die Häufigkeit unspezifischer extraintestinaler Manifestationen der Crohnschen Erkrankung.

Tab. 45: Unspezifische extraintestinale Manifestationen

	Dünndarm		Dünndarm und Dickdarm		Dickdarm		gesamt n = 46
	m	w	m	w	m	w	
Haut			1/11	2/10	3/10		6 (13,0%)
Augen			1/11	1/10	3/10		5 (10,9%)
Gelenke	2/4	3/7	6/11	1/10	4/4	6/10	22 (47,8%)
Leber	1/4	1/7	1/11	1/10	2/4	2/10	8 (17,4%)

Unspezifische extraintestinale Manifestationen traten im Verlauf der Erkrankung bei 28 Patienten (60,9%) auf. Geschlechtsspezifische Unterschiede waren nicht nachzuweisen. Bei 12 Patienten (26,1%) bestanden zwei, bei einer Patientin

tin drei extraintestinale Manifestationsformen.

Während 10 von 21 Patienten mit Befall von Dünn- und Dickdarm und 6 von 11 Patienten aus der Gruppe mit alleiniger Dünndarmerkrankung extraintestinale Symptome zeigten, wobei die Erkrankung im weiteren Verlauf nur noch in zwei Fällen auf den Dünndarm beschränkt blieb, traten unspezifische extraintestinale Manifestationen bei 12 von 14 Patienten mit Kolonbefall auf. Ein Vergleich unserer Häufigkeitszahlen mit den in den Tabellen 43 und 44 zusammengefaßten Literaturangaben zeigt, daß unspezifische extraintestinale Symptome in unserem Patientengut wesentlich häufiger auftraten.

Hautmanifestationen bestanden bei 6 Patienten. In 5 Fällen trat ein Erythema nodosum auf, in 2 Fällen eine Stomatitis aphthosa. Eine Mitbeteiligung der Augen in Form einer Iritis, Uveitis oder Keratokonjunktivitis trat bei 5 unserer 46 Patienten auf.

Eine unspezifische Mitbeteiligung der Gelenke war bei 22 Patienten (47,8%) zu beobachten. Tabelle 46 zeigt in einer Übersicht die Lokalisation des Gelenkbefalles.

Tab. 46: Lokalisation der Gelenkmanifestationen bei 22 Crohn-Patienten

Lokalisation	Anzahl der Patienten
HWS	3
LWS	6
Sacroiliacalgelenke	5
Hüftgelenke	9
Kniegelenke	13
Sprunggelenke	4
Schultergelenke	3
Ellenbogengelenke	3
Handgelenke	5
Fingergelenke	3
diffuser Gelenkbefall	2

Am häufigsten waren Hüft- und Kniegelenke betroffen. Während die großen Gelenke in der Regel einen asymmetrischen Befall zeigten, waren Hand- und Fingergelenke häufiger symmetrisch mitbeteiligt.

Eine röntgenologisch gesicherte Sacroiliitis fand sich bei fünf Patienten. Bei Befall der übrigen Gelenke zeigten sich in den untersuchten Fällen röntgenologisch keine Veränderungen. In circa 1/3 der Fälle erschienen die befallenen Gelenke übererwärmt und geschwollen, jedoch ohne wesentliche Funktionseinschränkung. Ein Gelenk war nur bei 5 Patienten befallen (davon 2 Patienten mit Sacroiliitis); in der Regel manifestierte sich die Mitbeteiligung an mehreren Gelenken, wobei die Lokalisation im Verlauf der Erkrankung wechselte.

Unspezifische extraintestinale Manifestationen an Haut, Augen und Gelenken gingen in der Regel mit einer Exazerbation der Grunderkrankung einher und besserten sich mit ihr. Bei 15 von 22 Patienten mit Gelenkbeschwerden wurde der Aktivitätsindex bestimmt. Er lag im Durchschnitt bei 277, wobei in 11 Fällen Werte über 250, in 3 Fällen Werte unter 150 bestimmt wurden. Bei vier Patienten gingen Gelenkbeschwerden der Darmsymptomatik um 6 Monate bis 3 Jahre voraus, in 2 Fällen traten Darmsymptome und Gelenkbeschwerden gleichzeitig auf.

4.5.2.5. Unspezifische Veränderungen der Leber bei Morbus Crohn

Eine Mitreaktion der Leber zählt zu den häufigsten unspezifischen Organbeteiligungen beim Morbus Crohn (117, 216, 410). Aus älteren Arbeiten ist eine Leberbeteiligung nicht bekannt geworden (25, 406). Crohn und Yarnis (90) fanden nur bei einem von 291 Crohn-Patienten eine gestörte Leberfunktion. Es existieren nur wenige systematische Untersuchungen über eine Leberbeteiligung bei Morbus Crohn (105, 117, 370, 410). Tabelle 47 zeigt die Häufigkeit histologisch nachweisbarer unspezifischer Leberveränderungen bei Morbus Crohn in verschiedenen Studien.

Tab. 47: Häufigkeit von Leberveränderungen bei Morbus Crohn

	Oxford (410)	Birmingham (117)	Erlangen (370)	Chicago (105)
Anzahl Biopsien	39 Pat.	49 Pat.	45 Pat.	103 Pat.
pathologisch	19 Pat.	34 Pat.	32 Pat.	68 Pat.
Pericholangitis	8 Pat.	22 Pat.	19 Pat.	33 Pat.
Leberverfettung und Fettleber	8 Pat.	19 Pat.	5 Pat. 4 Pat.	20 Pat. 2 Pat.
granulomatöse Hepatitis		3 Pat.	3 Pat.	8 Pat.
Zirrhose	1 Pat.			7 Pat.
Leberamyloidose	1 Pat.	1 Pat.		1 Pat.
chronisch aktive Hepatitis (=CAH)	1 Pat.			
herdförmige Nekrose	6 Pat.	4 Pat.		
Hämosiderose	2 Pat.			
Virushepatitis	4 Pat.		1 Pat.	5 Pat.

4.5.2.5.1. Klinischer Befund

Klinisch ist die Leberbeteiligung meist von untergeordneter Bedeutung (417). Selten findet sich ein geringer Ikterus mit Bilirubinwerten bis 4 mg/100 ml, wobei die Autoren in der Mehrzahl der Fälle bioptisch eine Pericholangitis nachweisen konnten (410). Häufiger kann eine vergrößerte Leber getastet werden (216).

4.5.2.5.2. Histologie

Eine Zusammenstellung histologisch gesicherter Lebererkrankungen zeigt Tabelle 47. Dabei ist die Pericholangitis 40 - 50% die am häufigsten nachzuweisende pathologische Änderung (105, 117, 410). Es finden sich teils mäßige, ausgeprägte entzündliche Infiltrate, die hauptsächlich Lymphocyten bestehen, in mehr oder weniger intakten Periportalfeldern (105, 117). Eade und Mitarbeiter (117) beobachteten in frühen Stadien die Infiltrate vor allem in der Nähe der Portalvenen (117). Häufig sind zusätzlich herdförmige fibrotische Veränderungen der Periportalfelder nachzuweisen (105), die aber auch isoliert beobachtet werden können (117). Seltener sind Proliferationen der kleineren Gallengänge (105). In 30 - 40% sind Leberverfettung (< 50% verfettete Leberepithelzellen) bzw. Fettleber (> 50% verfettete Leberepithelzellen) nachzuweisen (117, 370). Herdförmige Leberzellverfettungen in der Läppchenperipherie sind häufiger auch im Zusammenhang mit der Pericholangitis zu beobachten (105, 410).

Die Häufigkeit einer Leberzirrhose schwankt zwischen 0 - 5% (105, 117, 370), wobei jedoch der Beweis noch aussteht, ob tatsächlich ein Zusammenhang mit der Darmerkrankung steht (216).

Dordal, Glagov und Kirsner (105) beobachteten bei 20 von 103 Patienten eine ausgeprägte Fibrosierung mit Beeinträchtigung der normalen Läppchenstruktur, wobei sich die Fibrose bei 13 Patienten vorwiegend als brückenförmige Verbindungen zwischen den Periportalfeldern zeigte, gewöhnlich mit herdförmigen Nekrosen, Regeneratknoten und Gallengangsproliferationen.

ration. 7 Patienten boten einen kompletten zirrhotischen Umbau, der bei 2 Patienten einer Alkoholzirrhose, bei 5 Patienten einer posthepatitischen Zirrhose glich.

Seltener zu beobachten sind die chronisch aktive Hepatitis, Leberamyloidose und die granulomatöse Hepatitis. Unter 100 Patienten mit Morbus Crohn sahen Perrett und Mitarbeiter in einem Fall eine CAH (410). Die Incidenz der Leberamyloidose soll höher sein als bei der Colitis ulcerosa (410). Dordal, Glasgow und Kirsner (105) sowie Eade und Mitarbeiter (117) fanden unter 103 bzw. 49 Patienten jeweils einen mit Amyloidose.

Eade und Mitarbeiter (117) berichteten über einen Patienten mit 24-jähriger Crohn-Anamnese (ausgeprägte Fistelungen, perianale Abszesse), bei dem Amyloidablagerungen in den Wänden der A.hepatica und vereinzelt in den Hepatocyten nachgewiesen wurden (117).

Bei der granulomatösen Hepatitis handelt es sich nicht um eine spezifische Organbeteiligung des Morbus Crohn, da ähnliche Leberveränderungen, ebenso wie die anderen aufgeführten Lebererkrankungen, auch bei der Colitis ulcerosa mit fast der gleichen Häufigkeit angetroffen werden (216, 363, 409). Eade und Mitarbeiter (117) fanden bei 2 von 49 Crohn-Patienten aus Histiocyten und Lymphocyten bestehende Granulome ohne Riesenzellenformation; Dordal, Glasgow und Kirsner (105) konnten bei 8 von 103 Patienten eine granulomatöse Hepatitis, teilweise mit Riesenzellen vom Langhans-Typ nachweisen. Andere Ursachen für die Granulombildung in der Leber (Tuberkulose, Morbus Boeck, Mykosen, parasitäre Darmbesiedelungen, Beryllium-Vergiftung, Hämoblastosen, Kollagenosen, Syphilis, Brucellose, Typhus abdominalis) konnten weitgehend ausgeschlossen werden.

Bei vielen Patienten wurden unspezifische reaktive Veränderungen nachgewiesen wie hydropische Schwellung der Parenchymzellen, Pigmentablagerung und disseminierte Einzelzell- oder Gruppennekrosen (105, 410).

4.5.2.5.3. Laborchemische Parameter (Bromsulphalein-Test, alkalische Phosphatase, Transaminasen)

Die Beziehung zwischen laborchemischen Parametern und histologischen Leberbefunden ist nur von wenigen Autoren untersucht worden (105, 115, 117, 370, 410). Dyer und Dawson (115) wiesen bei 26% ihrer Patienten mit pathologischen Leberbiopsiefunden eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase, bei 58% eine vermehrte Bromsulphaleinretention nach, jedoch ohne Bezug zur Aktivität der Erkrankung. Bei den von Pearl und Mitarbeitern (410) untersuchten 100 Crohn-Patienten zeigten 12% eine leichte bis mäßige Erhöhung der AP mit Werten zwischen 195 und 210 mU/ml und 5% eine leichte bis mäßige Erhöhung der GTP mit Werten zwischen 36 und 100 mU/ml. Im Bromsulphaleintest fiel bei 79% normal aus, 7% zeigten eine mit 5,1 bis 10% leicht vermehrte, 11% eine mäßig vermehrte (10,1-20%) und 3% eine stark vermehrte (>20%) Bromsulphalein-Retention. Bei keinem der drei Laborparameter ließ sich eine Korrelation in Bezug auf die Lokalisation, die Ausdehnung oder die Aktivität der Erkrankung nachweisen.

Von den 39 Patienten mit Leberbiopsie lagen die Laborparameter in 19 Fällen im Normbereich, wobei 9 Patienten einen auffälligen histologischen Leberbefund zeigten. Von den 20 Patienten mit pathologischen Laborparametern war die Histologie in 11 Fällen unauffällig. Pathologische Leberbiopsiefunde waren in der Gruppe mit normalen Laborparametern häufiger und in der Gruppe mit pathologischen Laborparametern gleich häufig. Der Bromsulphalein-Test war normal bei 23 von 39 Patienten mit Leberbiopsie, wobei in 8 Fällen pathologische histologische Befunde beobachtet wurden.

Bei 5 Patienten mit gering erhöhten Retentionswerten fanden sich 3 Patienten mit histologischen Normalbefunden; unter 11 Patienten mit stark vermehrter Bromsulphalein-Retention (>11%) fanden sich 5 Patienten mit histologischem Normalbefund; pathologisch fiel der Bromsulphalein-Test bei den beiden Patienten mit chronischer Lebererkrankung (CAH, Zehnerhose) aus.

Geringe Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Diagnostik einer Lebermitbeteiligung bei Morbus Crohn zeigten Verlaufskontrollen der AP und der Transaminasen; sie waren zum Teil auch normal bei den beiden Patienten mit chronischer Lebererkrankung (CAH, Zirrhose) (410). Zusammenfassend läßt sich sagen, daß keiner der beschriebenen Laborparameter eine ausreichende Sensitivität bezüglich der bioptisch gesicherten Lebermitbeteiligung bei Morbus Crohn zeigte; die Diagnostik konnte auch durch eine Kombination der drei Laborparameter nicht verbessert werden. Mit dem Bromsulphaleintest ist es nach Perrett und Mitarbeiter (410) jedoch möglich, wenigstens Patienten mit ernster chronischer Lebererkrankung zu erfassen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch andere Untersucher (105, 117).

4.5.2.5.4. Eigene Ergebnisse

Systematische Untersuchungen der Leber sind bei unseren Patienten nicht durchgeführt worden.

Eine leichte bis mäßige Lebervergrößerung konnte bei 14 Patienten palpatorisch und/oder perkutorisch festgestellt werden. Die Leber war dabei bis zu drei QF unter dem Rippenbogen tastbar, die perkutorisch festgestellte Längsausdehnung betrug 11 - 13 cm in der MCL.

Histologische Untersuchungen sind bei 12 Patienten durchgeführt worden. Indikationen waren pathologische Leberparameter. Das Ergebnis der histologischen Untersuchungen der Leberbiopsien zeigt Tabelle 48.

Tab. 48: Histologische Leberbefunde bei 8 Crohn-Patienten

<u>Befund</u>	<u>Anzahl der Patienten</u>
Pericholangitis	4
Fettleber bzw. Leberzellverfettung	4
Virushepatitis	3
unauffällige Histologie	1

Bei drei Patienten war eine Virushepatitis nach Bluttransfusion aufgetreten. Bei zwei Patienten mit dem histologischen Befund einer Pericholangitis waren zusätzlich herdförmige Leberzellverfettungen in der Läppchenperipherie nachzuweisen. Bei allen Patienten mit durchgeführter Leberbiopsie war palpatorisch und/oder perkutorisch eine Lebervergrößerung nachweisbar.

Pathologische Leberparameter (GOT, GPT, AP, gammaGT) fanden sich bei 8 Patienten sowie bei weiteren drei Patienten entsprechend dem Verlauf der Virushepatitis. In allen Fällen war die GPT mit Werten zwischen 30 und 60 mU/ml erhöht, die GOT lediglich in zwei Fällen mit Werten um 50 mU/ml. Die alkalische Phosphatase war in 3 Fällen erhöht mit Werten zwischen 200 und 280 mU/ml. Die gamma-GT war lediglich bei einem Patienten mit 50 mU/ml erhöht. Bilirubin lag stets im Normbereich (abgesehen von den drei Patienten mit Virushepatitis), der Bromsulphalein-Test wurde bei keinem Patienten durchgeführt worden. Die histologische Untersuchung erbrachte bei 3 Patienten den Befund einer Fettleber bzw. Leberzellverfettung, bei zwei Patienten bestand eine Pericholangitis, ein histologischer Befund war unauffällig. Bei weiteren zwei Patienten fehlt die histologische Untersuchung, eine Lebervergrößerung war nicht nachweisbar. Fünf Patienten mit physikalisch feststellbarer Lebervergrößerung zeigten unauffällige Leberparameter. Bei fünf Patienten mit histologischer Untersuchung der Leber (2 Patienten mit Pericholangitis, 3 Patienten mit Fettleber bzw. Leberzellverfettung) wurde zum Zeitpunkt der Biopsie der Aktivitätsindex untersucht; er lag zwischen 210 und

4.5.2.5.5. Diskussion

Die Ursachen für die beobachteten pathologischen Leberbefunde sind nur teilweise bekannt. Bei der Pericholangitis wird als Ursache eine chronische Bakteriämie im Pfortaderblut diskutiert, die jedoch nur in Einzelfällen nachgewiesen werden konnte (117). Auch in Kulturen aus Leberbiopsien ließen sich Bakterien nur selten züchten (410). Mistilis und Mitarbeiter (363) nehmen an, daß die Peri-

cholangitis ein Frühstadium der Mitreaktion der Leber bei Morbus Crohn sei und diese in eine postnekrotische Leberzirrhose ausmünden könne. Dordal, Glasgow und Kirsner (105) konnten an ihren histologischen Präparaten alle Übergänge von der auf das Periportalfeld begrenzten Fibrose zur Zirrhose beobachten, konnten aber am einzelnen Patienten diesen Übergang wegen fehlender Serienbiopsien nicht nachweisen.

Nach Perrett und Mitarbeiter (409) sind für die Entstehung von Leberverfettung bzw. Fettleber der Sauerstoffmangel bei chronischer Anämie und der Mangel an Trägerproteinen durch den chronischen enteralen Eiweißverlust mit der daraus resultierenden Anhäufung von Triglyzeriden in der Leberzelle von Bedeutung.

Auffällig ist der gehäufte Nachweis einer Pericholangitis bei Patienten mit Dickdarmbefall des Morbus Crohn (117). Eade und Mitarbeiter (117) vertreten die Ansicht, daß die Colitis granulomatosa einen prädisponierenden Faktor in der Entwicklung einer Pericholangitis mit nachfolgender Zirrhose darstellt. Während einige Untersucher (105, 370, 410) keinen Zusammenhang zwischen der Lebermitbeteiligung und Aktivität, Lokalisation und Ausdehnung der Erkrankung sowie eventuell vorausgegangener Medikamenteneinnahme (Steroide, Azulfidine) nachweisen konnten, beobachteten Eade und Mitarbeiter (117) bei der Pericholangitis sowohl bezüglich der Häufigkeit als auch in deren Ausmaß eine Korrelation zur Aktivität der Darmerkrankung; das Ausmaß der Leberzellverfettung zeigte keine Beziehung zur Aktivität der Grunderkrankung. Laborparametern (AP, BSP-Test, Transaminasen) kommt nur beschränkte Bedeutung in der Diagnostik der Lebermitbeteiligung bei Morbus Crohn zu (117, 370, 410). Bei den meisten Patienten bildet sich der Leberbefund bei Besserung der Grundkrankheit zurück (122).

4.5.2.6. Unspezifische Veränderungen der Lunge bei Morbus Crohn

In Einzelfällen sind auch pulmonale Funktionsstörungen der Crohnschen Krankheit beschrieben worden. Sie werden Erkrankungen beobachtet, die mit erhöhten Spiegeln zirkulierender Immunkomplexe einhergehen, wie z.B. der systemische Lupus erythematosus, aber auch der Morbus Crohn und die Colitis ulcerosa (130, 234). Lungenfunktionsstörungen sowie pulmonale Infiltrate können jedoch auch in seltenen Fällen durch Salizylazosulphapyridin bedingt sein (256)). Nachdem zirkulierende Immunkomplexe auch bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa nachgewiesen worden waren, lag es Eade und Whorwell (118) nahe, auch bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen nach pulmonalen Funktionsstörungen zu fahnden. Sie fanden eine statistisch signifikante Reduktion der Diffusionskapazität der Lunge für CO_2 ($\text{D}_\text{L}\text{CO}_2$) bei Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung. Ihre Ergebnisse konnten jedoch von Johnson und Mitarbeitern (253) nicht bestätigt werden; sie berichteten über eine normale Sekunden- und Vitalkapazität sowie eine normale $\text{D}_\text{L}\text{CO}_2$ bei Patienten mit Morbus Crohn, Colitis ulcerosa und einer gesunden Kontrollgruppe.

4.6. Komplikationen

4.6.1. Lokale Komplikationen

4.6.1.1. Fisteln

4.6.1.1.1. Ätiologie und Pathogenese

Die Neigung zur Fistelbildung ist eine typische Eigenschaft des Morbus Crohn. Ursache scheint die transmurale Ausbreitung der Crohn-typischen Entzündungsreaktion zu sein, wobei ebenfalls typische Fissuren und Ulcera die dem Darm anliegenden anatomischen Strukturen erfaßt werden (420). Hierbei ist als weiteres Charakteristikum der Crohnschen Erkrankung ihre Tendenz zur Verklebung der Serosa entzündlich

lich veränderter Darmabschnitte von Bedeutung; bei Verklebung mit dem parietalen Peritoneum kommt es zu Fistelungen nach aussen, bei Verklebung mit anderen Darmabschnitten oder inneren Organen zu inneren Fisteln (291, 378, 406).

Trotz verschiedener Vorstellungen über die Ätiologie und Pathogenese der Fistelbildungen beim Morbus Crohn sind beide jedoch noch weitgehend unklar. Ein erniedrigter Vitamin C-Serumspiegel mit einer konsekutiven Kollagenreifungsstörung soll zumindest partiell pathogenetisch von Bedeutung sein (175, 242). Gerson und Fabry (175) konnten bei Patienten mit Ileitis und Fistelbildung einen signifikant niedrigeren Vitamin C-Serumspiegel nachweisen als bei Patienten mit Ileitis ohne Fistelung.

4.6.1.1.2. Häufigkeit

Tabelle 49 zeigt die Häufigkeit von Fistelbildungen bei Crohn-Patienten in verschiedenen Studien. Die in der Literatur mitgeteilten Häufigkeitsangaben schwanken zwischen 17% und 59%, liegen in der Regel jedoch zwischen 40% und 50%. Die differierenden Angaben könnten durch den unterschiedlichen Beobachtungszeitraum sowie durch nicht ausreichendes diagnostisches Vorgehen erklärt werden. Externe Fistelungen werden leichter diagnostiziert als interne Fistelbildungen. Steinberg und Mitarbeiter (487) betonen jedoch, daß bei sorgfältiger Diagnostik interne Fistelbildungen häufiger als externe sind.

Bei verschiedenen Lokalisationen des Morbus Crohn scheinen einzelne Fistelungsarten häufiger aufzutreten. Farmer und Mitarbeiter (145) sicherten diesen Zusammenhang in statistisch signifikanter Weise für innere und perianale Fisteln bei ileokolischer Erkrankung bzw. alleinigem Kolonbefall.

Die Autoren fanden innere Fisteln bei 34% von 252 Patienten mit Ileocolitis, bei 17% von 176 Patienten mit alleiniger Dünndarmerkrankung und bei 16% von 166 Patienten mit Colitis granulomatosa (bei diesen Angaben sind perianale Fisteln nicht mitgerechnet). Die Incidenz perianaler Fistelungen steigt, je distaler die Erkrankung am Kolon

auftritt (145, 222). Die Art der Fistelung kann auch abhängig vom Geschlecht sein; Blasen-Darm-Fisteln kommen bei Männern dreimal häufiger als bei Frauen vor, da der dazwischenliegende Uterus in gewisser Weise einen Schutz darstellen soll (390, 513). Fisteln treten häufig kombiniert auf; Fahrländer und Shalev (137) beobachteten bei 32 Patienten mit Analfisteln gleichzeitig in 10 Fällen innere Fi-

Tab. 49: Häufigkeit von Fisteln bei Crohn-Patienten

Untersucher	innere Fisteln	äußere Fisteln	gesamt
van Patter (406)			48 %
Farmer (145)			40 %
Fahrländer (137)			30 %
Vandenbrouke (505)			55 %
Atwell (25)	14 %	14 %	28 %
Gjone (385)	10 %	23 %	33 %
Banks (31)			31 %
Steinberg (487)	6 %	11 %	17 %
Rueff (438)			49 %
Mörl (373)			59 %
NCCDS (348)	16 %	5 %	21 %
			(ohne analf)

4.6.1.1.3. Symptomatik

Die Symptomatik ist abhängig von der Lokalisation der Fistel. Obwohl enterovesikale und enterovaginale Fistelbildungen eine überraschende Symptomatik bieten können, verursachen entero-enterale Fisteln häufig nur vage unspezifische Symptome (198). Sie können auch klinisch stumm verlaufen. Die Entstehung von Fisteln äußert sich in vielen Fällen durch Fieberanstieg, Leukocytose und durch zunehmende allgemeine Krankheitserscheinungen (505).

4.6.1.1.4. Innere Fisteln

Entero-enterale Fisteln

Am häufigsten gehen Fistelungen vom erkrankten terminalen Ileum aus und ziehen zu nahe gelegenen Dünndarmschlingen oder zum Kolon (285). Prinzipiell können Fistelungen jedoch von jedem erkrankten Darmabschnitt ausgehen. Die Symptomatik ist abhängig vom Lumen der Fistel und der Länge des evt. von der Passage ausgeschalteten Darmabschnittes, wobei Malassimilationssymptome entstehen können, wenn die Fistel anterograd durchflossen wird (285). Bei retrogradem Durchfluß einer Kolonfistel, die zu höherliegenden Darmabschnitten führt, können durch Bakterienüberwachstum heftige Durchfälle entstehen (285, 353). Fisteln mit kleinerem Lumen neigen zu Verstopfung, wobei es zu Fieber und anhaltenden Abdominalschmerzen kommen kann.

Relativ häufig sind ileosigmoidale Fisteln; van Patter (406) beobachtete sie bei 22 von 600 Patienten, Fazio und Mitarbeiter (150) bei 27 von 675 Patienten. Ungewöhnliche Komplikationen sind duodeno-kolische Fisteln bei Colitis granulomatosa und ileo-duodenale Fistelungen. Greenstein (198) beobachtete unter 51 inneren Fisteln bei 160 Patienten mit Colitis granulomatosa einen Patienten mit einer duodeno-kolischen Fistel, die von der Flexura hepatica ausging. Korelitz (285), der über sieben Patienten mit einer duodeno-kolischen Fistel berichtete, die sämtlich von der Flexura hepatica ausgingen, glaubt, daß die anatomische Nähe der Flexura hepatica zum Duodenum diesen Dickdarmabschnitt für diese Fistelung prädisponiert. Duodeno-kolische Fisteln sind auch bei Duodenal- und Kolondivertikeln, sowie bei perforiertem Ulcus duodeni, Tuberkulose und appendizitischen Abszessen möglich.

Ileoduodenale Fistelungen fanden van Patter (406) bei zwei von 81 Patienten mit innerer Fistelbildung (1,7%), Fazio und Turnbull (150) bei 9 von 1600 Crohn-Patienten. Selten sind gastrokolische Fisteln, bei denen es zu Miserere kommen kann (353).

Entero-vesikale Fisteln

Ileovesikale Fisteln sind selten und kommen fast ausschließlich bei der Enteritis regionalis vor (333). Kolovesikale Fistelungen sind häufiger und können neben der Colitis granulomatosa auch durch Divertikulitis, Colitis ulcerosa, Tuberkulose und Karzinome (ausgehend von Sigmoid, Rektum, Uterus und Harnblase) bedingt sein (333, 390, 484). Entero-vesikale Fistelbildungen finden sich in 1% - 4,6% der Patienten mit Morbus Crohn (201, 296, 406). Die Fistel kann intra- oder extraperitoneal (= retrovesikal) liegen (390). Eine Rarität ist das Auftreten einer Fistel zur Pars membranacea, das Cohen und Werbit (81) bei einem 28-jährigen Patienten mit Colitis granulomatosa beschreiben. Männer erkranken dreimal häufiger als Frauen, da bei der Frau der Uterus zwischen Blase und Darm liegt und eine schützende Funktion ausübt (379, 484, 513).

Typisch für die Symptomatik sind anfangs rezidivierende Zystitiden mit dysurischen Beschwerden, Hämaturie und evtl. Pyurie (333, 420, 484, 513). Auch eine therapieresistente Zystitis kann der erste Hinweis auf eine Blasen-Darm-Fistel sein (390). In diesem Stadium ist das Krankheitsgefühl von beiden Seiten der Fistel oft gering, weswegen die Diagnose einer Blasen-Darm-Fistel oft erst recht spät gestellt wird (484). Pathognomonisch sind Pneumaturie und Fäkalurie (333, 390, 420, 513), wobei die Pneumaturie gewöhnlich am Ende der Miktion auftritt (484). In einem späteren Stadium können Pylonephritis, Sepsis und Nierenversagen auftreten (484). Urinabgang aus dem Rektum ist ein weiteres, jedoch selten auftretendes, pathognomonisches Symptom (390).

Rektovaginale Fisteln

Van Patter (406) beobachtete rektovaginale Fisteln bei 3 von 266 weiblichen Patienten. In der Untersuchungsreihe Ritchie und Lennard-Jones (426) fanden sich bei 23% der Frauen mit Crohnscher Erkrankung von Sigmoid und Rektum vaginale Fistelungen. Häufig enden die Fisteln im Rektum in der Nähe des anorektalen Überganges, wobei von den Fistelgängen auch Perianalfistelungen ausgehen können. Schmerz, fäulnisgeriechender Ausfluß und Stuhlinkontinenz (mit Stuhl

abgang aus der Scheide) sind häufige Symptome rektovaginaler Fisteln (372). Differentialdiagnostisch ist bei Auftreten rektovaginaler Fisteln auch an Malignome, Bestrahlungsfolgen, Lymphogranuloma venereum, Colitis ulcerosa und Tuberkulose zu denken.

Seltene Fistelformen

In Einzelfällen wird über enterovenöse Fisteln (419) sowie Fistelungen zu Ductus choledochus und Ductus pancreaticus (307) berichtet. Reiner und Mitarbeiter (419) fanden als Ursache einer Sepsis bei einem Crohn-Patienten eine Fistel zwischen Ileum und Vena mesenterica superior. Legge et al. (307) beobachteten bei einem Patienten mit Crohnscher Erkrankung des Dünndarmes und Fistelbildungen im Duodenalbereich den Übertritt von Röntgenkontrastmittel in den Ductus choledochus und Ductus pancreaticus bei einer Magen-Darm-Passage.

4.6.1.1.5. Enterocutane Fisteln

Das Auftreten spontaner enterocutaner Fistelungen ohne vorausgehende Laparotomie ist selten (488). Überwiegend werden externe Fistelungen in Operationswunden bzw. Operationsnarben beobachtet; dort können sie selbst noch nach Jahren auftreten (31, 420). Die Verwachsung zwischen den entzündlich veränderten Darmteilen und dem operativ traumatisiertem bzw. entzündlich gereiztem parietalen Peritoneum darf hier als wegbereitend angesehen werden. Nach Appendektomien bei Crohnscher Erkrankung des terminalen Ileums sollen in $1/3$ der Fälle Stuhlfisteln entstehen (31, 245, 287). Dabei geht die Fistel nach Appendektomie gewöhnlich vom terminalen Ileum aus, nicht von der Nahtstelle am Caecum (31, 287). In solchen Fällen soll für die Fistelentstehung die Manipulation am entzündlich veränderten Dünndarm, nicht die Entfernung der Appendix verantwortlich sein (340, 406). Patienten jedoch, bei denen wegen Appendizitisverdacht eine Laparotomie vorgenommen wurde und bei denen wegen eines entzündlich veränderten Dünndarms die Appendix belassen wurde, entwickeln selten eine entero-

cutane Fistel (287).

Die Entleerung von Darminhalt über enterocutane Fisteln führt mitunter zu äußerst schmerzhaften entzündlichen Hautveränderungen im Bereich der Fistelmündung. Auch hier kann es zu Verlegungen des Fistelganges kommen, wobei sich die ursprünglich lokal begrenzte Entzündung ausbreiten kann und ausgedehnte Abszedierungen entstehen können.

4.6.1.1.6. Eigene Ergebnisse

In unserem Patientengut (n = 46) traten insgesamt bei 31 Patienten (67,3%) während des Krankheitsverlaufes Fisteln auf. Während Fistelungen bei 15 von 19 männlichen Patienten beobachtet wurden, traten sie nur bei 16 von 27 Patientinnen auf. Tabelle 50 zeigt in einer Übersicht die Häufigkeit verschiedener Fistelungen in unserem Patientengut.

Tab. 50: Häufigkeit von Fistelungen bei 46 Crohn-Patienten

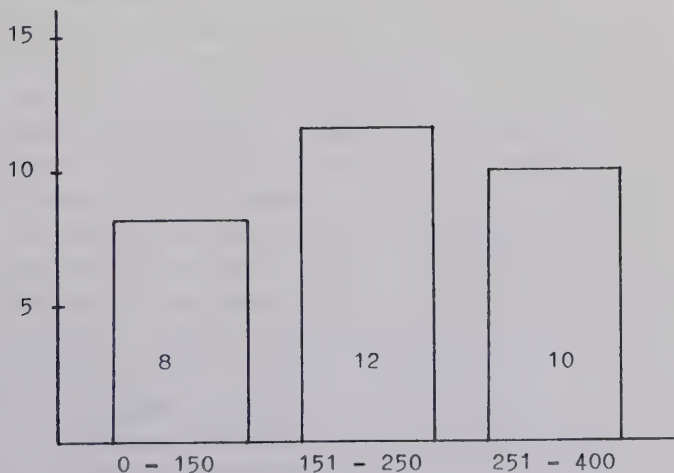
<u>Art der Fistelung</u>	<u>Anzahl der Patienten</u>
innere Fisteln	12
- enteroenteral	4
- enterovesikal	5
- enterovaginal	3
äußere Fisteln	18
- Ausgang Dünndarm	3
- Ausgang Dickdarm	1
- Ausgang Anastomose (d.h.postoperativ)	13
- Ausgang nicht lokalisierbar	1
Perianalfisteln	17

Insgesamt wurden 7 enteroenterale Fisteln bei vier Patienten beobachtet, in drei Fällen ileo-ileale Fistelungen, in je jeweils einem Fall ileo-caecale, gastrokolische, ileo-sigmoidale und sigmoidsigmoidale Fistelungen. Postoperativ waren im Narbenbereich bei 13 Patienten Fisteln, ausgehend von Anastomososen, aufgetreten, wobei bei 3 Patienten Appendek-

mien, bei 9 Patienten Teilresektionen von Ileum oder Kolon und bei einem Patienten eine Rückverlegung eines Anus praeter vorausgingen. Spontan aufgetretene enterocutane Fisteln endeten bei einem Patienten in der rechten Glutaealregion, bei einem weiteren Patienten in der rechten Leiste. Externe und interne Fistelungen bestanden in Kombination bei einem Patienten; bei vier Patienten waren entero-enterale und perianale Fisteln, bei fünf Patienten externe und perianale Fistelungen nachzuweisen. Zwei Patienten zeigten zeitgleich eine Kombination aus externen, internen und perianalen Fisteln. Bei 19 Patienten traten externe, interne bzw. perianale Fistelungen solitär auf. Bei 30 Fistelungen konnte der Aktivitätsindex bestimmt werden. Figur 8 zeigt, daß in der Mehrzahl der Fälle Fistelungen mit einer erhöhten Aktivität der Grunderkrankung einhergehen.

Fig. 8: Aktivität der Erkrankung bei Auftreten von insgesamt 30 Fistelungen

Zahl der
Fistel



4.6.1.2. Ileus

Nur selten entsteht bei der Crohnschen Krankheit ein akuter Ileus aufgrund eines vollständigen Verschlusses des Darmlumens (223, 224).

Häufiger ist ein chronisch kompensierter Ileus aufgrund einer zunehmenden Passagebehinderung (Verwachsungen und narbige Schrumpfungen, Obturation der Darmlichtung durch Größenzunahme des Konglomerat-Tumors) (224, 373). Schon in den Frühstadien kann das Lumen durch Ödem und Infiltration der Schleimhaut eingeengt werden. Deshalb verlaufen frühzeitige Passagestörungen in der Regel intermittierend (406, 438). Symptome eines Subileus sind krampfartige Leerschmerzen in Verbindung mit Übelkeit und Erbrechen; auskultatorisch ist Stenoseperistaltik nachweisbar, im Röntgenbild zeigen sich Spiegel (223). Die Häufigkeit eines chronisch-intermittierenden Subileus wird mit 10 - 30% der Fälle angegeben (223, 373).

Wir konnten in unserem Patientengut bei 9 von 46 Patienten (19,6%) einen Subileus bzw. einen akut aufgetretenen Ileus beobachten. Abgesehen von einer Patientin, die bei ausgebreitetem Kolonbefall mit externen und internen Fistelungen einen Subileus entwickelte, bestand bei allen übrigen Patienten eine primär auf den Dünndarm beschränkte oder vorwiegend den Dünndarm betreffende Erkrankung. Bei vier Patienten war ein akuter Ileus aufgetreten, der eine kurzfristige Laparotomie notwendig machte, wobei zwei 19-jährige Patienten einen akuten Ileus ohne vorbestehende Darmsymptomatik entwickelten. Bei zwei weiteren Patienten trat ein akuter Ileus 2 bzw. 6 Jahre nach Erkrankungsbeginn auf. Intraoperativ fanden sich in allen Fällen entzündliche Stenosierungen im Bereich des terminalen Ileums. Drei dieser Patienten zeigten später einen chronisch-intermittierenden Subileus.

Dieser Befund war bei vier weiteren Patienten zu erheben, wobei die Crohnsche Erkrankung bei einem 38-jährigen Patienten ohne vorbestehende Darmsymptomatik mit einem chronischen Subileus begann, während sie bei den übrigen

Patienten bereits 1 - 7 Jahre bekannt war, ehe sich ein Subileus entwickelte. Intraoperativ fanden sich bei allen vier Patienten ebenfalls entzündliche stenosierende Veränderungen im Bereich des terminalen Ileums.

4.6.1.3. Akute intestinale Blutungen

Die massive, Hb-wirksame, intestinale Blutung gehört nicht zu den klassischen Komplikationen des Morbus Crohn. Es ist jedoch bekannt, daß sie dieses Krankheitsbild komplizieren und vereinzelt sogar dessen erste Manifestation darstellen kann (145, 270, 438).

Mörl und Mitarbeiter (373) geben eine Häufigkeit von 1,7% an. Sie ist beim Morbus Crohn jedoch wesentlich seltener als bei der Colitis ulcerosa (449).

Abdominelle Angiographie und Koloskopie sind die einzigen Möglichkeiten, die an Dünn- und Dickdarm die Lokalisation der Blutungsquelle und die Diagnose entsprechender Läsionen ermöglichen (270).

Wir konnten in unserem Patientengut eine 20-jährige Patientin beobachten, bei der es acht Tage nach Beginn der Symptomatik mit Bauchschmerzen und Durchfällen zu einer akuten intestinalen Blutung mit Hb-Abfall auf 3g% kam. Die Blutung war konservativ zu therapieren, ein operatives Eingreifen war nicht notwendig. Die Blutungsquelle konnte jedoch nicht lokalisiert werden. Nach den später durchgeführten Röntgenuntersuchungen waren das terminale Ileum und der Dickdarm bis zur Mitte des Colon ascendens befallen.

Bei zwei weiteren Patienten mit Befall des terminalen Ileums und des Kolons wurden wiederholt Teerstühle beobachtet, wobei es jedoch zu keinem wesentlichen Hb-Abfall kam.

4.6.1.4. Darmperforation bei Morbus Crohn

Die freie Darmperforation in die Peritonealhöhle stellt ebenfalls eine seltene Komplikation des Morbus Crohn dar (31, 490). Steinberg und Mitarbeiter (486) schätzen die Häufigkeit auf 1%. Teilweise wird die Incidenz noch höher eingeschätzt (264); Havia und Thomasson (217) beobachteten bei 3 von 32 Patienten eine Perforation des terminalen Ileums. Im wesentlichen tritt die Perforation nur am Dünndarm auf (217, 264, 438, 486). Seltener ist die freie Perforation des Kolons (163, 289). Das toxische Megakolon stellt keine Prädisposition zur Perforation dar; Farmer (145) beobachtete keine Perforation bei 18 Patienten mit toxischem Megakolon. Nach Steinberg, Cooke und Alexander-Williams (486) tritt die Perforation in einem Exazerbationsstadium auf; sie ist am Dünndarm immer in einem erkrankten Darmsegment mit distal gelegener Stenose zu beobachten. Bei der Perforation des Kolons ist gewöhnlich keine Stenosierung nachzuweisen (163). Die Perforation kann das Ergebnis einer Penetration einer vorbestehenden Fissur oder eines akut nekrotisierenden Ulcus sein (163). Kontrovers wird die Bedeutung der Steroide bei der Pathogenese der Perforation diskutiert. Während die Ansicht einiger Untersucher (264, 486) Steroide pathogenetisch nicht von Bedeutung sein sollen, sehen Brill, Klein und Kark (57) einen Zusammenhang zwischen der Einnahme von Steroiden und der Häufigkeit der Darmperforation. Sie beobachteten Darmperforationen bei insgesamt 18 mit Steroiden behandelten Patienten, davon bei 11 Patienten während der Einnahme.

Wir konnten eine freie Darmperforation in die Bauchhöhle in zwei Fällen beobachten. Bei einem 22-jährigen Patienten ohne vorbestehende Darmsymptome traten plötzlich heftigste rechtsseitige Unterbauchschmerzen auf, in deren Gefolge sich eine generalisierte Peritonitis entwickelte. Bei der wegen des Verdachtes auf eine Magenperforation durchgeführten Laparotomie fand sich im Bereich des terminalen Ileums ein entzündlicher Konglomerattumor mit Perforation.

Bei einem 31-jährigen Patienten mit chronischem Subileus bei seit drei Jahren bestehenden Abdominalschmerzen und Durchfällen, traten ebenfalls plötzlich heftigste Bauchschmerzen auf. Anlässlich einer durchgeführten Laparotomie fand sich ein über 40 cm entzündlich verändertes terminales Ileum mit entero-enteraler Fistelbildung. Eine dieser Fisteln wies eine Perforationsstelle auf, im Abdomen fanden sich multiple Abszesse. Beide Patienten waren nicht mit Steroiden vorbehandelt worden.

4.6.1.5. Toxisches Megakolon

Das toxische Megakolon bei akut-fulminantem Verlauf der Colitis ulcerosa wird in der Literatur bei 5 - 10% der Fälle beschrieben (167). Dagegen wird diese Komplikation bei der Colitis granulomatosa relativ selten beobachtet (145, 167, 448, 502, 505).

Farmer (145), der das toxische Megakolon als einen akuten Krankheitszustand mit Aufweitung des Colon transversum über 7cm im queren Durchmesser definierte, beobachtete diese Komplikation bei 18 von 166 Patienten mit Colitis granulomatosa. Truelove und Pena (502) fanden ein toxisches Megakolon bei einem von 111 Patienten. Dabei scheint diese Komplikation zwar nicht initial, jedoch in einem frühen Stadium der Erkrankung aufzutreten (167). In diesem Zusammenhang betonen Schachter et al. (448), daß das toxische Megakolon bei jeder Form von Colitis auftreten kann, daß es bei der Colitis granulomatosa jedoch nur in einem frühen Stadium möglich ist, solange noch keine Fibrosierung der Darmwand erfolgt ist. Schwerste entzündliche Veränderungen der Darmwand mit Nekrose der Muscularis propria oder Funktionsstörung des Plexus myentericus und konsekutiver Toxämie sollen für das Krankheitsbild des toxischen Megakolons verantwortlich sein (432). Pathogenetisch können auch die Einnahme von Opiaten oder Anticholinergika beziehungsweise vorausgehende Bariumkontrasteinläufe von Bedeutung sein (476). Klinisch sind starke Diarrhoen mit Abgang von Blut und Eiter, schließlich per continuitatem massive Wasserverluste, hohe Temperatur und Tachykardie zu beobachten (18). Ein toxisches Megakolon wurde im eigenen Patientengut nicht beobachtet.

4.6.1.6. Pseudopolypenbildung bei Morbus Crohn

In seltenen Fällen können Riesenpseudopolypen auch beim Morbus Crohn zu einer Kolonobstruktion führen (167, 204) und können damit zu einer Komplikation des Krankheitsbildes beitragen. Neben dem Vorkommen bei der Colitis ulcerosa sind Pseudopolypen seit längerer Zeit auch bei der Colitis granulomatosa bekannt. Bei der Colitis ulcerosa kommt sie 2 bis 3mal häufiger vor als bei der Crohnschen Dickdarmkrankung (204). Die Bildung der Pseudopolypen geht vom Schleimhautinseln innerhalb stark entzündeter und ulcerierter Darmsegmente aus und stellt eine unspezifische Antwort auf langdauernde Entzündungsreize dar (480). Eine Gefahr maligner Entartung besteht nicht.

Pseudopolypen können sich in vier Formen darstellen (167)

- a) lokalisierte multiple Pseudopolypen: eine größere Anzahl relativ kleiner Pseudopolypen mit segmentaler Verteilung. Die einzelnen Pseudopolypen zeigen einen Durchmesser bis zu 0,5 cm.
- b) lokalisierte multiple Riesenpseudopolypen mit einem Durchmesser bis zu 2 cm.
- c) generalisierte Pseudopolypose: Polypen verschiedener Größe sind über das gesamte Kolon verteilt.
- d) fingerähnliche Pseudopolypen: sie formen sich aufgrund überschießender Bildung von Granulationsgewebe und können eine Länge bis zu 5 cm erreichen.

Wie bei der Colitis ulcerosa bleibt auch bei der Colitis granulomatosa das Rektum ausgespart (480).

Der Nachweis von Pseudopolypen ist also differentialdiagnostisch zur Abgrenzung der Colitis ulcerosa von der Colitis granulomatosa nicht zu verwerten. Wenn Pseudopolypen jedoch in der Nähe makroskopisch normal aussehender Schleimhaut vorkommen oder segmental verteilt sind, so spricht dies für eine Colitis granulomatosa (167).

Obturierende Riesenpseudopolypen konnten in unserem Patientengut nicht beobachtet werden.

4.6.1.7. Retroperitoneale Abszesse

Nach einer Statistik des Mount Sinai Hospitals in New York haben 5% aller Patienten mit Colitis granulomatosa und Ileocolitis retroperitoneale Abszesse entwickelt (200). Ein frühes Symptom ist die Schmerzausstrahlung entlang des Nervus genitofemoralis zur medialen Leiste oder zur Außenseite des Skrotums. Das erste Zeichen eines dem Musculus iliopsoas aufliegenden Abszesses kann eine Flexion in der Hüfte sein aufgrund einer direkten Irritation des Muskels. Weitere Symptome sind Fieber, Schwierigkeiten beim Gehen sowie evt. die Entwicklung einer Hydronephrose (200). Bei einer Perforation der Abszedierung in die Hüfte entsteht eine septische Hüftarthritis; sinkt der Abszeß weiter nach unten, entstehen Oberschenkeleffisteln (18). Die Abszesse können durch weitere Fistelbildung auch wieder Anschluß an das Darmlumen gewinnen (490).

Innere und äußere Fisteln sind in dieser Patientengruppe häufiger. Pathognomonisch für einen Abszeß mit gasbildenden Bakterien ist die Entwicklung extraperitonealer Gasblasen (200). Der Abszeß ist ebenso wie die Fistel Teil des gleichen pathologischen Prozesses, nämlich der extramuralen Ausdehnung von Fissur und Ulcus (487).

Im eigenen Patientengut wurden in zwei Fällen (4,4%) retroperitoneale Abszesse im Verlauf der Erkrankung beobachtet. Bei einem 20-jährigen Patienten waren 2 Jahre nach retrospektiv vermutetem Erkrankungsbeginn mit rezidivierenden periproktitischen Abszessen plötzlich Fieber um 39 Grad, Rückenschmerzen mit Ausstrahlung in die rechte Leiste in Verbindung mit einer schmerzhaften Bewegungseinschränkung im rechten Hüftgelenk aufgetreten. Rechts neben der Wirbelsäule fand sich ein umschriebener Druckschmerz. Postoperativ entwickelte sich im Narbenbereich über der rechten Darmbeinschaukel eine Fistel, die nach fünf Monaten einen weiteren operativen Eingriff notwendig machte. Die durchgeführte Laparotomie zeigte ein über 15 cm erheblich verdicktes, entzündlich verändertes terminales Ileum mit

einer stecknadelkopfgroßen Perforationsöffnung nach retroperitoneal. Histologisch wurden Crohn-typische Granulome in dem resezierten Darmabschnitt nachgewiesen. Bei dem Patienten bestanden keine Stuhlunregelmäßigkeiten, er klagte lediglich neben der Abszeßsymptomatik über rezidivierende rechtsseitige Unterbauchschmerzen.

Ein weiterer 22-jähriger Patient entwickelte fünf Jahre nach retrospektiv vermutetem Beginn der Erkrankung mit rezidivierenden kolikartigen Leibschmerzen, rezidivierenden Perianal- und Bauchdeckenfisteln, die sich postoperativ nach Resektion des entzündlich veränderten terminalen Ileums und der rechten Kolonhälfte ausbildeten, eine ca. handtellergroße durchschmerzhaft und gerötete Vorwölbung rechts neben der Lendenwirbelsäule. Gleichzeitig bestand Fieber um 39 Grad sowie eine rechtskonkave Schonhaltung der LWS. Nach Incision entleerten sich große Mengen Eiter. Der Patient entfieberte, die Schonhaltung bildete sich zurück. Bei keinem der beiden Patienten war ein Aufstau des Harnwegssystems zu beobachten.

4.6.1.8. Hydronephrose und Hydroureter

Insgesamt scheint das Nieren- und Harnwegssystem (Hydronephrose, Nierensteine siehe 4.8.2.3., Blasenfisteln siehe 4.6.1.1.4., Nierenamyloidose siehe 4.8.2.6.) bei 17% - 21% der Crohn-Patienten mitbeteiligt (201, 373, 477). Greenstein (201) fand eine Hydronephrose bzw. einen Hydroureter bei 6% der Patienten mit Dünndarmerkrankung, jedoch nur bei 3% der Patienten mit alleinigem Kolonbefall. Enker und Block (129) betonen, daß eine Dilatation des Ureters ohne organisch bedingte Stenosierung vorkommen kann, verursacht durch eine Störung der urethralen Peristaltik aufgrund eines chronisch entzündlichen Prozesses in der Umgebung. Häufiger bestehen jedoch obstruktive Ureterveränderungen, wobei die Obstruktion, je nach Ausmaß, nur zur Dilatation des proximalen Ureteranteiles oder zur Ausbildung einer Hydronephrose führen kann (129, 164, 413).

Ureterstenosen werden vorwiegend bei Ileumbefall und vorwiegend rechtsseitig beobachtet aufgrund der engen räumlichen Beziehung des terminalen Ileums zum rechtsseitigen Retroperitoneum, sodaß die direkte Ausbreitung des entzündlichen Prozesses Ursache einer Kompression des Ureters sein kann (485). Die rechtsseitige Stenose wird in der Regel in der Mitte des Ureters beobachtet (164). Fleckstein (164) beobachtete unter 28 Patienten mit Ureterstenose nur 1 Fall mit linksseitiger Stenose bei Erkrankung des Sigmoids.

Auffallend ist die vergleichsweise Symptomlosigkeit der Veränderungen und das seltene Auftreten von pathologischen Urinbefunden; eine Pyurie findet sich hier nicht häufiger als bei den übrigen Crohn-Patienten (129, 164). Klinisch war bei den Patienten mit Ureterstenose signifikant häufiger eine Walze im rechten Unterbauch tastbar. Hinsichtlich des Geschlechtes, des Alters oder der Aktivität der Erkrankung konnte Fleckenstein (164) jedoch keine Unterschiede nachweisen.

Das Fehlen von Symptomen und pathologischen Urinbefunden in einem frühen Stadium der Erkrankung erklärt, warum die Diagnose einer Mitbeteiligung des Harnwegssystems erst sehr spät gestellt wird. Steigman (485) schlägt aus diesem Grunde vor, bei allen Patienten mit Morbus Crohn ein Ausscheidungsurogramm durchzuführen, um eine mögliche Mitbeteiligung des Harnwegssystems frühzeitig zu erkennen.

Wir fanden in unserem Patientengut bei einem 25-jährigen Mann mit Befall des terminalen Ileums und des rechtsseitigen Kolons nach 5-jähriger Erkrankungsdauer im Ausscheidungsurogramm einen Aufstau der linken Niere und des linken Ureters, wobei anamnestisch rezidivierende Pyelonephritiden bekannt waren. Nach 2 Jahren mußte wegen einer Sepsis auf dem Boden einer Pyonephrose eine linksseitige Nephrektomie durchgeführt werden. Intraoperativ zeigte sich ein Konglomerattumor im Bereich des terminalen Ileums, der fest mit dem Sigma und der Blasenhinterwand verbacken war und dort über eine Ummauerung des linken Ureterostium zu einer Abflußbehinderung führte. Zugleich fand sich eine Ileumfistel, die im Bereich des linken Ureterostiums mündete, sodaß als Ur-

sache für die Pyonephrose neben der Obstruktion auch die Fistelung anzuschuldigen ist. Auffallend ist an dieser Fallbeschreibung im Vergleich zur Literatur (164, 485) die linksseitig auftretende Stenose sowie der relativ frühe Beginn der Symptomatik.

4.6.1.9. Postoperative Rezidive

Die Angaben über die Häufigkeit des Auftretens postoperativer Rezidive schwanken zwischen 30% und 65% (Tabelle 5)

Tab.51: Sammelstatistik über die Rezidivrate nach Darmresektion wegen Morbus Crohn

Autor	Jahr	Zahl der Fälle	Nachuntersuchungszeitraum (in Jahren)	Rezidivrate %
van Patter (406)	1954	230	2	62
Crohn und Yarnis (90)	1958	62	1 - 25	27,4
Atwell et al. (25)	1963	133	20	54,9
Arvanitakis (22)	1973	53	1 - 10	53
Farmer (147)	1975	285	3,6	29
Fahrländer (464)	1975	70	3	60,6
Krause (41)	1977	186	4	51

Allerdings unterschieden sich die Studien in der Operativerate; bei Fahrländer (464) wurden 56,2% der Patienten operiert, bei Arvanitakis (22) 70% und bei Krause (41) sogar 95%. Rezidive scheinen häufiger in jüngeren Altersgruppen (22, 490). Die häufigsten Rezidive treten im 2. postoperativen Jahr auf (33%) (22), nach 3 Jahren beobachtete Fahrländer (139) bereits 60% Rezidive.

Das Rezidiv wird in der Regel unmittelbar oral der Anastomose oder Ileostomie beobachtet, kommt jedoch auch distal der Anastomose vor (193, 281, 387, 464).

Da in den meisten Fällen eine rechtsseitige Hemikolektomie oder eine Resektion des Caecums und des terminalen Ileums mit End-zu-End-Anastomose mit dem Colon ascendens oder transversum durchgeführt wird, ist das Rezidiv jetzt überwiegend im anastomosennahen Ileum lokalisiert. Das Rezidiv unterscheidet sich weder in der Klinik, noch in den röntgenologischen und endoskopischen Befunden von der Primärerkrankung (281, 387). Häufiger sind nur makroskopisch feststellbare Blutungen nach Darmresektion (289). Endoskopisch sichtbare Frühveränderungen sind aphthoide Ulerationen (474).

In unserem Patientengut sind im Beobachtungszeitraum bei 18 Patienten (39,1%) Darmresektionen durchgeführt worden. Der in den Krankenakten erfaßte Nachuntersuchungszeitraum betrug im Durchschnitt 5,9 Jahre mit einer Streubreite von 0,5 - 22 Jahre.

Als Rezidiv wurde eine klinische Verschlechterung (CDAI > 150) in Verbindung mit röntgenologischen und/oder endoskopischen nachweisbaren Darmveränderungen definiert. Rezidive wurden bei 55,6% (10 Patienten) der operierten Patienten im Durchschnitt nach 3,4 Jahren beobachtet mit einer Bandbreite von 2 Monaten bis 12 Jahre, wobei ein Rezidiv bei 8 Patienten bereits innerhalb von 4 Jahren auftrat.

Bei 7 der 10 Patienten mit Rezidiv wurden zum Teil mehrmals Nachresektionen durchgeführt.

Die röntgenologisch und/oder koloskopisch faßbaren Veränderungen waren bei allen 10 Patienten im Anastomosenbereich lokalisiert. Bei 2 Patienten waren ohne klinische Verschlechterung endoskopisch aphthoide Ulcera bzw. fibrinbelegte Ulcerationen im Anastomosenbereich darstellbar.

Eine Abhängigkeit der Rezidivrate vom Alter der Patienten war nicht zu beobachten.

4.6.1.10. Morbus Crohn und Karzinom

Die Frage, ob der Morbus Crohn als Erkrankung mit erhöhtem Krebsrisiko anzusehen ist, kann noch nicht mit letzter Sicherheit beantwortet werden. Obwohl viele Beobachtungen dafür sprechen (61, 157, 199, 268, 319, 400, 511, 529) ist es derzeit nicht möglich, exakte Angaben über das tatsächliche Karzinomrisiko der Crohnschen Krankheit zu machen, da es sich mit Ausnahme der Untersuchung von Fielding (11) um kasuistische Mitteilungen handelt und epidemiologische Untersuchungen noch nicht vorliegen. 1948 beschrieben Warren und Sommers (510) erstmals ein Adeno-Karzinom im entzündlich-granulomatös veränderten Colon ascendens; 6 Jahre später berichteten Ginzburg und Mitarbeiter (176) erstmals über ein 'Crohn-assoziiertes' Dünndarm-Karzinom. In einer Literaturübersicht von Lightdale und Mitarbeiter (319) wurden 37 'Crohn-Karzinome' des Dünndarmes und 30 des Dickdarmes zusammengestellt. Fahrlander (138) berichtete 1975 über 43 'Crohn-Karzinome' im erkrankten Dünndarm und über 32 'Crohn-assoziierte' Karzinome bei der Colitis granulomatosa. Bis 1978 sind in der Literatur 58 Fälle eines Dünndarmkarzinoms bei Morbus Crohn publiziert worden (Übersicht bei 529).

In der großen Untersuchungsserie von van Patter (406) mit über 600 Patienten fand sich lediglich ein 'Crohn-assoziiertes' Karzinom. Das gleichzeitige Zusammentreffen beider Krankheiten wurde als zufällige Koinzidenz interpretiert. Farnum und Mitarbeiter (144) fanden unter 1500 Patienten mit chronisch-entzündlicher Darmerkrankung 40 Karzinome, darunter bei 37 Patienten mit Colitis ulcerosa; ein Kolon-Karzinom fand sich bei einem Patienten mit einer Colitis granulomatosa - zwei Patienten mit einer Crohnschen Erkrankung des terminalen Ileums entwickelten in diesem Darmabschnitt ein Karzinom. Die Autoren betonen, ebenso wie Fielding und Mitarbeiter (157), daß zumindest die Colitis granulomatosa keine Erkrankung mit erhöhtem Krebsrisiko darstellt.

In der Untersuchungsserie von Lockhart-Mummery und Morson (323) mit 75 granulomatösen Kolitiden fand sich überhau-

kein 'Crohn-assoziiertes' Karzinom. In Kontrast dazu stehen die von Perret und Mitarbeiter (408) sowie von Atwell und Mitarbeiter (25) veröffentlichten Ergebnisse: Perret beobachtete bei 3 von 82 Patienten mit Colitis granulomatosa die Entstehung eines Dickdarm-Karzinoms im entzündlich erkrankten Darmabschnitt (3,6%); Atwell publizierte 3 Karzinome unter 62 kolorektalen Crohn-Manifestationen (4,8%).

Die unterschiedlich publizierte Karzinomfrequenz könnten ein differierender Beobachtungszeitraum sowie eine unterschiedliche Diagnostik erklären (400). Die zunehmenden Fallbeschreibungen im letzten Jahrzehnt sowie verschiedene Beobachtungen machen es unwahrscheinlich, daß nur eine zufällige Koinkidenz von Morbus Crohn und Karzinomen des Gastrointestinaltraktes vorliegt.

4.6.1.10.1. Dünndarm

'Crohn-assoziierte' Dünndarmkarzinome werden fast ausnahmslos in erkrankten Darmsegmenten, somit vor allem im terminalen Ileum, gefunden (157, 237, 319, 400, 529). Hoffmann und Mitarbeiter (237) weisen auf die Unterschiede zwischen Crohn-Karzinomen und Adenokarzinomen des Dünndarmes hin:

- a) das durchschnittliche Lebensalter bei Karzinomentdeckung ist bei den auf dem Boden eines Morbus Crohn entstehenden Dünndarmkarzinomen mit 46 Jahren niedriger als bei primären Dünndarmkarzinomen (64 Jahre).
- b) 76% der Crohn-assoziierten Dünndarmkarzinome finden sich im terminalen Ileum, während die primären Dünndarmkarzinome vor allem im Duodenum (40,7%) lokalisiert sind; nur 27% der Adenokarzinome des Dünndarms finden sich im terminalen Ileum.
- c) Bei 91% der in der Literatur beschriebenen Crohn-assoziierten Dünndarmkarzinome bestand die Grunderkrankung mindestens 5 Jahre, bei mehr als 50% der Patienten über 15 Jahre, ehe das Karzinom auftrat bzw. entdeckt wurde (durchschnittliche Erkrankungsdauer 17,9 Jahre).

Das primäre Adeno-Karzinom des Dünndarmes ist eine seltene Erkrankung mit einer Incidenz von 0,3/100 000 E/Jahr (319).

Vergleicht man die Incidenz des Morbus Crohn mit der Incidenz des primären Dünndarmkarzinoms, so kommen beide Krankheiten gemeinsam etwa 1000 mal häufiger vor als dies bei rein zufälliger Koinkidenz zu erwarten wäre (319, 511). Nach Lightdale und Mitarbeiter (319) sind aufgrund der niedrigen Incidenz des Dünndarmkarzinoms größere Fallzahlen notwendig, um eine Beziehung zwischen Ileitis terminalis und dem Dünndarmkarzinom nachzuweisen. Nach Schätzungen ist die Wahrscheinlichkeit, ein Dünndarmkarzinom zu entwickeln, für einen Crohn-Patienten zwar gering (0,08%), das Risiko ist aber deutlich und statistisch signifikant höher als in der Normalbevölkerung (400).

4.6.1.10.2. Dickdarm

Auch am Dickdarm sprechen folgende Beobachtungen für eine ätiologische Beziehung zwischen der Colitis granulomatosa und der Entwicklung kolorektaler Karzinome: unter den 444 Crohn-Patienten der Mayo-Clinic in Rochester hatten 58,4% eine Enterocolitis und 20,9% eine Colitis (511). Unter den zwischen 1960 und 1976 betreuten 579 Crohn-Patienten hatten 44,0% eine Enterocolitis und 12,5% eine Colitis (199). Jedoch sind Prävalenz und Incidenz der granulomatösen Kolonerkrankung nicht sicher festzulegen (400). Das kolorektale Karzinom ist, im Gegensatz zum Dünndarmkarzinom in den USA eine häufige Erkrankung; nach Lightdale und Mitarbeiter trägt die Incidenz 92,4 pro 100 000 Einwohner pro Jahr (319). Die Wahrscheinlichkeit eines zufälligen Zusammentreffens beider Krankheiten ist bezüglich der Dickdarm-Manifestation zwar größer ($1:10^7$) als bei Ileitis terminalis und Dünndarmkarzinomen, insgesamt gesehen aber doch unwahrscheinlich (319). Weedon und Mitarbeiter (511), die unter 356 Patienten mit Kolonmanifestation des Morbus Crohn 7mal ein Kolon- bzw. Rektumkarzinom fanden, berechneten nach der 'life-table'-Methode ein 20-fach höheres Karzinomrisiko gegenüber einer bezüglich Alter und Geschlecht vergleichbaren Population. Dabei betrug die Zeit zwischen der Erstmanifestation des Morbus Crohn und der Entwicklung

eines Karzinoms 16 - 25 Jahre; das kürzeste Intervall betrug 7 Jahre.

Die Autoren beobachteten die Karzinomentstehung vor allem bei totaler Kolonerkrankung; somit scheint auch bei der Colitis granulomatosa eine Beziehung zwischen der Ausdehnung und der Dauer der Erkrankung und dem Karzinomrisiko zu bestehen.

Auch hinsichtlich der Lokalisation unterscheiden sich das auf dem Boden einer Colitis granulomatosa entstandene Adenokarzinom und das primäre Dickdarmkarzinom (268, 319, 511). Letzteres tritt zu 70% im Rektum und Sigmoid auf, während Karzinome bei der Colitis granulomatosa, entsprechend der Grunderkrankung, überwiegend im Colon ascendens und transversum gefunden werden. Auch die Tatsache, daß das Adenokarzinom auf dem Boden einer Colitis granulomatosa in früherem Lebensalter auftritt (in der Regel vor dem 40. Lebensjahr) als das primäre Kolonkarzinom, spricht für ein erhöhtes Karzinomrisiko bei der Colitis granulomatosa (319).

Keighley und Mitarbeiter (268) berichten über einen 65-jährigen Patienten mit seit 13 Jahren bestehender Crohnscher Erkrankung des gesamten Kolons, bei dem über das gesamte Kolon verteilt wenigstens sieben Karzinome nachzuweisen waren. Die Autoren halten es für wahrscheinlich, daß bei der Crohn-Colitis, ähnlich wie bei der Colitis ulcerosa, häufiger multiple maligne Entartungen auftreten, als man bei einer Vergleichspopulation erwarten würde.

4.6.1.10.3. Karzinomentstehung in funktionell exkludierten Darmsegmenten

Eine besondere Häufung 'Crohn-assoziiierter' Karzinome wird in funktionell exkludierten, aber in situ belassenen Darmsegmenten beobachtet (166, 199, 268, 400). Greenstein und Janowitz (199) berichten über einen 80-jährigen Patienten mit Karzinomentstehung in einem durch By-pass-Operation ausgeschaltetem Dünndarmsegment 33 Jahre nach der Operation; aus der Mount Sinai School of Medicine wurden bereits vier Fälle mit Karzinomentstehung in funktionell exkludierten

Darmsegmenten - zwei im Ileum, zwei im Kolon - publiziert. Selten wird über die Karzinomentwicklung in enterocutanen (319) oder rektovaginalen Fistelungen (61) berichtet.

4.6.1.10.4. Pankreas, Magen, Ösophagus

Fielding und Mitarbeiter (157), die 295 Crohn-Patienten zu 38 Jahre (durchschnittlich 13,8 Jahre) beobachteten und einer Normalpopulation gegenüberstellten, fanden eine zwar nur leichte, aber doch signifikante Häufung von Dünndarm- und Pankreastumoren, nicht aber von Kolonkarzinomen.

Alexander-Williams (4) kam zu vergleichbaren Ergebnissen; außerdem fand er noch eine signifikante Häufung von Magen- und Ösophaguskarzinomen bei Crohn-Patienten.

Nach Mc Lawin und Mitarbeiter (327) beruht das erhöhte Risiko, Ösophagogastrale und Pankreas-Karzinome zu entwickeln, wahrscheinlich auf einer supprimierten Immunabwehr von Crohn-Patienten gegenüber Tumorzellen.

4.6.1.10.5. Symptome

Es fällt auf, daß die meisten 'Crohn-assoziierten' intestinalen Karzinome erst post operationem diagnostiziert werden (400). Die bei 'Crohn-assoziierten' Karzinomen auftretenden Symptome und Befunde - Abdominalschmerzen, Gewichtsverlust, Diarrhoe, Blutungen, Stenosen mit prästenotischer Dilatation - sind klassische Symptome der Grundkrankheit und geben keinen Hinweis auf einen malignen Prozeß (400, 529).

4.6.1.10.6. Eigene Ergebnisse

Karzinome traten bei drei (6,5%) der 46 Crohn-Patienten auf, wobei jedoch lediglich nur in einem Fall der Gastrointestinaltrakt betroffen war.

Bei einem 1953 geborenen Patienten (Kasuistik unter 4.1.7.) wurde 1975 eine Crohnsche Erkrankung mit Befall des terminalen Ileums und des rechtsseitigen Kolons diagnostiziert. Einige Monate später fanden sich gastroskopisch in Antrum, Bulbus duodeni und Pars horizontalis superior duodeni makroskopisch Crohn-typische Veränderungen; histologisch waren jedoch nur unspezifische chronische Entzündungszeichen nachweisbar. 1976 verstarb der Patient an einem metastasierenden Magen-Karzinom.

Bei einer 52-jährigen Patientin war 1968 ein rechtsseitiges Ovarialkarzinom diagnostiziert worden. Nach Ovariectomie und anschließender Zytostatikabehandlung (Endoxan über 5 Jahre) besteht bei der Patientin bisher kein Anhalt für ein Rezidiv. 1975 wurde anlässlich einer wegen eines Ileus durchgeführten Laparotomie nach dem makroskopischen Befund die Diagnose eines Morbus Crohn gestellt. Die histologische Untersuchung des Resektionspräparates bestätigte die Diagnose. Vorausgegangen waren rezidivierende Durchfälle und Leibschmerzen über zwei Jahre.

Bei einer dritten, 53-jährigen Patientin war nach 22-jähriger Crohn-Anamnese 1979 ein Uterus-Karzinom diagnostiziert worden.

Während bei dem ersten Patienten ein Zusammenhang mit der vorausbestehenden Crohnschen Erkrankung möglich ist, besteht bei den beiden Patientinnen wahrscheinlich nur eine zufällige Koinkidenz von Morbus Crohn und gynäkologischem Karzinom. In der Literatur finden sich keine Angaben über eine erhöhte Häufigkeit gynäkologischer Tumoren bei der Crohnschen Krankheit.

4.6.1.11. Komplikationen bei Erkrankung von Magen und Duodenum

Neben Strikturen werden bei der Crohnschen Erkrankung von Magen und/oder Duodenum auch andere weniger häufige Komplikationen beobachtet.

Legge und Mitarbeiter (308) berichteten über eine begleitende Pankreatitis bei Erkrankung des Duodenums in drei von 10 Fällen.

Ursache ist wahrscheinlich eine Zerstörung der Papilla Vateri aufgrund des entzündlichen Prozesses oder die Ausbildung einer Fistel zwischen Duodenum und Ductus pancreaticus mit Rückfluß von Duodenalinhalt in das Pankreas. Röntgenologisch fand sich in diesen Fällen ein Rückfluß von Kontrastmittel in Ductus pancreaticus und Ductus choledochus (307) bei der Magen-Dünndarm-Passage in Verbindung mit einer Striktur in der Pars descendens des Duodenums. Legge und Mitarbeiter (308) zogen daraus den Schluß, daß eine Erhöhung der Alpha-Amylase bei Patienten mit Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Epigastrium auf eine Pankreatitis bei Duodenalbefall hindeutet.

In seltenen Fällen können Erosionen und Ulcera bei Befall von Magen und Duodenum massive Blutungen auslösen (272, 402).

Komplikationen wurden bei den von uns beschriebenen dreizehn Patienten mit Erkrankung von Magen und Duodenum nicht beachtet. Auffallend war jedoch eine hohe Häufigkeit von Pankreatitiden; eine Pankreatitis trat im Verlauf der Crohnschen Erkrankung bei 5 Patienten (10,9%) ohne gesicherte Mitbeteiligung von Magen und Duodenum auf. Zumindest bei einer Patientin konnten Gallensteine als Ursache der Pankreatitis gesichert werden. Unklar bleibt, ob in den übrigen Fällen eine Mitbeteiligung des oberen Gastrointestinaltraktes übersehen wurde, ob evt. therapeutische Einflüsse (Steroide?) ätiologisch von Bedeutung waren, ob eine rein zufällige Koinkidenz vorliegt oder ob eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse als Komplikation ohne begleitende Duodenalerkrankung oder als extraintestinale Manifestation mög-

lich ist. Die Annahme einer unzureichenden Diagnostik würde eine im Vergleich zu den Literaturangaben hohe Incidenz einer Magen- und Duodenalbeteiligung bei der Crohnschen Krankheit (18% bei 46 Patienten) voraussetzen. Am wahrscheinlichsten ist jedoch die bei Crohn-Patienten nachgewiesene erhöhte Gallensteinincidenz (82) als Ursache für das vermehrte Vorkommen von Pankreatitiden anzuschuldigen. Systematische Untersuchungen bezüglich der Häufigkeit von Gallensteinen wurden an unserem Patientengut jedoch nicht durchgeführt. Für die Annahme einer Pankreatitis als extraintestinale Manifestation der Crohnschen Erkrankung bzw. als Komplikation ohne begleitende Duodenalerkrankung fehlen Hinweise aus der Literatur.

4.6.2. Systemische Komplikationen

4.6.2.1. Malabsorption

Diese Komplikation steht in enger Beziehung zur Erkrankung des Dünndarmes, insbesondere des terminalen Ileums, das eine wichtige Rolle spielt bei der Resorption von Vitamin B₁₂, der Gallensalze, der Fettresorption und der Resorption von Wasser und Elektrolyten. Jedoch nicht nur eine Erkrankung des Dünndarmes (evt. Resektion) kann pathogenetisch von Bedeutung sein, auch Fistelbildung mit Kurzschluß längerer Dünndarmabschnitte (z.B. gastrokolische Fistel) oder das Syndrom der blinden Schlinge können bei der Entstehung der Malabsorption eine Rolle spielen (304). Klinisch zeigen 10 - 20% der Crohn-Patienten Malabsorptionssymptome (201, 250, 373); bei alleiniger Erkrankung des Kolons werden sie in der Regel nicht beobachtet (201).

Diagnostisch faßbar wird eine Störung der Absorption bei pathologischem Ausfall des D-Xylose-Testes, des Schilling-Testes sowie bei vermehrter Fettausscheidung im Stuhl. Dabei findet sich eine hohe Assoziation auffälliger Werte bei diesen drei genannten Parametern (174). Die Höhe der Werte des D-Xylose-Testes ist mit der Länge des erkrankten Jejunumabschnittes korreliert (106), bei alleinigem Ileumbefall zeigt dieser Test in der Regel normale Werte.

Bei einer verminderten B_{12} -Absorption kann auch ein Bakterienüberwachstum im terminalen Ileum und Jejunum von Bedeutung sein (37). Auch bei der Steatorrhoe kann neben dem Verlust resorbierender Darmoberfläche (Resektion, Entzündung) eine Überwucherung des Dünndarms mit Kolonbakterien und konsekutiven Gallensalzverlusten pathogenetisch von Bedeutung sein (95). Von anderen Untersuchern (37, 106) wurde eine Malabsorption von Fett auch bei einer Erkrankung des Jejunums beobachtet.

Beeken (37) beschrieb bei 33% seiner 63 Patienten mit Erkrankung des Dünndarmes Elektrolytstörungen; die Hypokalämie kam bei 16%, die Hypomagnesiämie bei 14% der Patienten vor.

Eisenabsorptionsstörungen werden dagegen bei Befall v.a. des Duodenums und des oberen Jejunums beobachtet (289, 49). Malabsorptionssymptome sind in der Regel ohne Bezug zur Aktivität der Grunderkrankung (250).

Die Hypoproteinämie, die häufig bei der Crohnschen Krankheit angetroffen wird, ist keine Folge einer Malabsorption, sondern Folge eines gastrointestinalen Eiweißverlustes über eine entzündlich veränderte Darmschleimhaut. Messungen des Albumin-Turnovers zeigten, daß die Albuminsynthese in der Regel normal oder sogar gesteigert ist (37).

Eventuell kann bei schlechtem Appetit eine echte Eiweißmangelernährung eine Rolle spielen mit Muskelschwund, Knöchelödemen und trockener, schuppender Haut (95).

Das Ausmaß des intestinalen Eiweißverlustes korreliert mit der röntgenologisch festgestellten Ausdehnung sowie der Aktivität der Erkrankung (187, 265).

Im eigenen Patientengut waren Malabsorptionssymptome bei 7 Patienten (15,2%) nachweisbar. Der Xylose-Test mit 25 D-Xylose wurde bei 10 Patienten mit ausgedehnter Dünndarbbeteiligung durchgeführt. Drei Patienten, darunter zwei mit Befall von Magen und Duodenum, zeigten eine verminderte Kohlenhydratabsorption mit Werten zwischen 2 und 3 g D-Xylose im 5-Stunden Sammelurin (Normwert $> 5g/5$ Std). Bei 7 Patienten lag die Xyloseausscheidung über $5g/5$ Std, darunter fanden sich 3 Patienten mit ausgedehnter Ileumresektion.

Der Schillingtest war bei insgesamt 8 Patienten durchgeführt worden; eine verminderte bzw. fehlende Resorption von radioaktiv markiertem Vitamin B₁₂ fand sich bei vier Patienten mit Resektion des terminalen Ileums.

Bei einer Patientin mit einem Restdünndarm von 120 cm waren der Kalzium- und Magnesiumspiegel im Serum erniedrigt. Diese Patientin sowie eine weitere Patientin mit ausgedehnter Dünndarmerkrankung zeigten röntgenologisch Zeichen einer allgemeinen Osteoporose. Die Gesamtfettausscheidung im Stuhl war bei keinem Patienten bestimmt worden, ebenso fehlen Untersuchungen des Gallensäurenstoffwechsels. Eine Eisenmangelanämie mit Hb-Werten schwankend zwischen 10 und 12 g/dl, Hb_E-Werten schwankend zwischen 26 und 28 pg und Serum-Eisenwerten schwankend zwischen 20 und 45 µg/dl bestand bei insgesamt 14 Patienten, bei drei Patienten mit alleinigem Dünndarmbefall, bei 8 Patienten mit Befall des Dünn- und Dickdarmes sowie bei drei Patienten mit alleiniger Kolonerkrankung. Dabei war jedoch eine Differenzierung hinsichtlich der Ursache bei Fehlen von weiteren Parametern des Eisenstoffwechsels nicht möglich (Verteilungsstörung bei chronischem Entzündungsstand, Resorptionsstörung im Rahmen der Malabsorption oder okkulten Blutverlust). Der orale Eisenbelastungstest wurde lediglich bei einem Patienten durchgeführt und wies auf eine verminderte Resorption hin.

Hypoproteinämische Ödeme bei Gesamteiweißwerten zwischen 4,5 g/dl und 5,7 g/dl fanden sich bei 6 Patienten. Eine Abhängigkeit der Malabsorptionssymptomatik und der Ausbildung hypoproteinämischer Ödeme von der Aktivität der Grundkrankheit ließ sich nicht darstellen.

Tab. 52 zeigt in einer Zusammenstellung die Verteilung von Malabsorptionssymptomen bei sieben Crohn-Patienten (15,2%). Dabei wurden der pathologische Ausfall des Xylose- und Schilling-Testes sowie der röntgenologische Nachweis einer Osteoporose als sichere Zeichen einer Malabsorption gewertet. Hypoproteinämische Ödeme und/oder eine Eisenmangelanämie waren bei weiteren 11 Patienten (23,9%) im Verlauf der Crohnschen Erkrankung nachzuweisen. Aufgrund der Tatsache, daß Eiweißmangelödeme bei chronisch-entzündlichen

Darmerkrankungen häufig Folge eines Eiweißverlustes über die entzündlich veränderte Darmschleimhaut sind sowie die Möglichkeit einer multifaktoriellen Genese der Eisenmanganämien dürfen diese nicht als sichere Symptome einer Malabsorption angesehen werden, da differenzierende Untersuchungen nicht durchgeführt wurden.

In Übereinstimmung mit den Literaturangaben weisen die dargestellten Ergebnisse bei pathologischem Ausfall des D-Xylose-Testes auf einen Befall höherer Abschnitte des Gastrointestinaltraktes hin, bei pathologischem Schilling-Test auf eine ausgedehnte Erkrankung bzw. Resektion des terminalen Ileums hin.

Tab. 52: Verteilung der Malabsorptionssymptome bei 7 Crohn-Patienten

Patienten	Vorausgegangene Operationen	Osteoporose	Xylose-Test	Schilling-Test	Fe-Mangelanämie	Kalzium Magnesium	Hypoproteinämische Ödeme
B.I.	Hemikolektomie Ileumresektion	-	pathol.	pathol.	x	normal	-
F.F.	-	-	pathol.	fehlt	-	normal	-
F.M.	Hemikolektomie Ileumresektion	-	fehlt	pathol.	x	normal	x
G.A.	Hemikolektomie Ileumresektion	-	normal	pathol.	x	normal	x
M.B.	Hemikolektomie Ileumresektion	x	fehlt	pathol.	x	erniedr.	x
P.U.	-	-	pathol.	fehlt	x	normal	-
S.M.	-	x	fehlt	fehlt	x	normal	x

4.6.2.2. Gallensteine

Nach verschiedenen Untersuchungen ist die Häufigkeit vom Gallensteinen bei Crohn-Patienten mit Ileumerkrankung signifikant höher als in einer nicht-selektionierten Vergleichsbevölkerung (82, 201, 220).

Heaton (220) fand eine signifikante Häufung von Gallensteinen bei 32% seiner 72 Patienten mit Ileumdysfunktion (am häufigsten Morbus Crohn). Dabei zeigte sich keine offensichtliche Relation zum Alter, Steine ließen sich bei Patienten unter 40 Jahren in der gleichen Häufigkeit nachweisen wie bei Patienten über 40 Jahre. Hingegen fand er wie Cohen (82), der Gallensteine bei 34% seiner Patienten nachwies, eine signifikante Abhängigkeit der Häufigkeit von Gallensteinen von der Dauer der Erkrankung. Greenstein und Mitarbeiter (201) wiesen bei 12% der Patienten mit Ileumfall Gallensteine nach, jedoch nur bei 5% der Patienten Kolonbeteiligung. Diese Ergebnisse wurden nicht von allen Untersuchern bestätigt. Seiler und Ammann (461) fand bei 36 Patienten mit Crohnscher Ileumerkrankung (Durchschnittsalter 39 Jahre, mittlere Krankheitsdauer 9,4 Jahre) lediglich eine Gallensteinhäufigkeit von 10%. Unter Berücksichtigung des Alters und des Geschlechts ist nach ihrer Meinung diese Häufigkeit vergleichbar mit derjenigen einer nichtselektionierten Population.

Pathogenetisch führen eine Ileumdysfunktion oder eine Ileumresektion zu einer Verminderung der Gallensäureresorption und konsekutiven Gallensäurenverlusten. Bei hohem Verlust an Gallensäuren kann die Fähigkeit der Leber, durch gesteigerte Synthese diesen Verlust zu kompensieren, überschritten werden. Die Folge ist eine Abnahme des Gallensäurepools im Körper mit Verminderung der hepatischen Gallensekretion, wodurch das Konzentrationsverhältnis Gallensäuren/Cholesterin verändert wird und die Bildung von Gallensteinen begünstigt wird (82, 221, 250). Nach Heaton (220) soll dabei eine Verschiebung des Verhältnisses von glyzin- zu taurinkonjugierten Gallensäuren die Steinbildung fördern. Jedoch auch eine makroskopisch auf das Kolon beschränkte Erkrankung scheint zu einer Verminderung des Gallensäurenpools

beizutragen (221, 441), wobei dies nicht zu einer erhöhten Steinfrequenz beiträgt (226). Ursachen einer Verminderung des Gallensäurepools bei Kolonerkrankung könnten eine Beteiligung des Kolons an der Rückresorption, eine verminderte Synthese von Gallensäuren in der Leber oder ein makroskopisch und histologisch nicht faßbarer, funktioneller Defekt der Ileumschleimhaut sein.

In unserem Krankengut mußte bei einer 29-jährigen Patientin eine Cholecystektomie nach einer biliären Pankreatitis durchgeführt werden.

Anamnestisch und bezüglich der klinischen Symptomatik fand sich bei unseren Patienten jedoch kein weiterer Hinweis auf Gallensteinträger. Systematische sonographische oder röntgenologische Untersuchungen der Gallenblase sind jedoch nicht durchgeführt worden.

4.6.2.3. Nephrolithiasis

Greenstein und Mitarbeiter (201) wiesen bei 7,6% (= 53 Patienten) ihrer Patienten Nierensteine nach, wobei Steine bei Patienten mit Ileumerkrankung häufiger waren (8 - 9%) im Vergleich zu Patienten mit Kolonerkrankung. Lediglich bei 10 dieser Patienten wurden die Steine als Ursache einer Hydronephrose oder eines Hydroureters angesehen. Bei 85% der Patienten waren operative Eingriffe durchgeführt worden (Dünndarmresektion, Ileostomie bei Proktokolektomie, Hemikolektomie, By-pass-Operationen).

Chadwick und Mitarbeiter (74) sowie Dowling und Mitarbeiter (107) führen das überdurchschnittlich häufige Auftreten von Nierensteinen bei Crohn-Patienten auf eine Überabsorption von Oxalsäure mit nachfolgender Hyperoxalurie zurück. Sie fanden bei Patienten mit Ileumerkrankung häufig eine ebenso hohe Oxalatausscheidung im Urin wie bei Patienten mit primärer Hyperoxalurie. Bei einer Ileumerkrankung werden die hauptsächlich mit Glycin konjugierten Gallensalze im terminalen Ileum ungenügend resorbiert, sodaß sie in großer Menge im Kolon erscheinen, wo sie durch Bakterien dekonjugiert werden (107). Das freigesetzte Glycin kann, neben

vielen anderen Stoffwechselwegen (einschließlich Abbau zu CO_2), mit Oxalsäure unter bakterieller Mitwirkung in Glykolat umgewandelt werden, das resorbiert wird und in der Leber zu Oxalsäure oxidiert wird, die dann über die Niere ausgeschieden wird (107).

Ein anderer Pathomechanismus wird derzeit bei der Steinentstehung für wahrscheinlicher gehalten. Die von verschiedenen Arbeitsgruppen festgestellte Korrelation der Oxalsäureausscheidung im Urin mit der Fettsäureausscheidung im Stuhl weist darauf hin, daß die Fettfehlresorption ein wichtiger pathogenetischer Faktor für die Entstehung der Hyperoxalurie bei Morbus Crohn sein kann (439, 483). Normalerweise werden nur 2 - 5% der Nahrungs-oxalsäure resorbiert, denn es kommt im Darmlumen vorwiegend zur Bildung unlöslichen Kalziumoxalats, das mit dem Stuhl ausgeschieden wird (244, 483). Wenn Oxalsäure in Form löslichen Natriumoxalats vorliegt, erfolgt die Resorption mittels passiver Diffusion (439). Diese Situation kann bei einer hohen Konzentration freier Fettsäuren im Darmlumen infolge von Malabsorptions- und Maldigestionszuständen eintreten, weil dann die Fettsäuren mit Kalziumverbindungen eingehen. Das Kalzium würde dann nicht für die Bildung von Kalziumoxalat zur Verfügung stehen (244, 483). Für diesen Pathomechanismus würde auch der beobachtete Rückgang der Oxalsäureausscheidung bei Reduzierung der Fettzufuhr und Rückgang der Steatorrhoe sprechen (439, 483).

Hyländer (244) konnte die obengenannten Ergebnisse nicht bestätigen; er fand kein gehäuftes Auftreten von Nierensteinen bei Patienten mit Hyperoxalurie und Morbus Crohn im Vergleich zur Patientengruppe ohne Hyperoxalurie. Wahrscheinlich sind bei der Steinentstehung auch noch andere Faktoren von Bedeutung. Nach Nebdal (389) führt die partielle oder totale Kolektomie zu anhaltendem Wasser-, Elektrolyt- und Basenverlust; letzterer führt zur metabolischen Azidose, welche respiratorisch kompensiert wird. Die Volumenregulationsmechanismen korrigieren dann über die Niere die Natrium- und Wasserverluste. Die Bildung eines hypertonen, sauren Harnes in den Nieren führt zur Übersättigung des Harnes mit Uraten und zum Entstehen der Urolithiasis. Eine Steinanalyse ist in der Untersuchung von Greenstein (201) nicht durchgeführt worden.

In unserem Patientengut wurden Nierensteine in vier Fällen (8,7%) beobachtet. Klinisch boten die Patienten das Bild rezidivierender Nierenkoliken; bei zwei Patientinnen traten im Verlauf rezidivierende Pyelonephritiden auf, wobei in einem Fall eine Nephrektomie wegen einer Pyonephrose durchgeführt werden mußte.

Bei allen Patienten bestand eine Erkrankung des terminalen Ileums und des Kolons, die in drei Fällen zu Dünndarm- und Dickdarmteilresektionen führte. Eine durchgeführte Steinalyse zeigte Kalziumoxalatkristalle als hauptsächlichen Bestandteil. Die Bestimmung der Oxalsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin in zwei der vier Fälle erbrachte bei einer Patientin mit Zustand nach Hemikolektomie und Ileumteilresektion einen im Normbereich liegenden Wert. Bei einer zweiten Patientin mit Hemikolektomie und einem Restdünndarm von 120 cm war die Oxalsäureausscheidung im 24-Stunden-Urin erhöht. Im Urin waren bei neun weiteren Patienten (19,6%) Kalziumoxalat-Kristalle nachweisbar.

Die dargestellten Ergebnisse der Steinalysen weisen auf die Bedeutung der Oxalsäure bei der Lithogenese hin. Bei drei unserer vier Nierensteinpatienten waren Darmresektionen vorausgegangen; diese Beobachtungen stehen in Übereinstimmung mit den Untersuchungen von Greenstein (201), der bei 85% der Steinpatienten vorausgegangene operative Eingriffe sah.

4.6.2.4. Endokrinologische Komplikationen

Bei Patienten mit Morbus Crohn weisen Störungen der Potenz, Menstruation, Konzeption und des Knochenwachstums auf mögliche endokrinologische Funktionsstörungen hin. So fand Fielding (155, 159) z.B. eine länger bestehende Sterilität bei 25 von 77 verheirateten Frauen. Auf die 98 Schwangerschaften der übrigen 52 Patientinnen hatte die Crohnsche Erkrankung jedoch keinen Einfluß. Bei Untersuchungen der Partialfunktionen des Hypophysenvorderlappens unter Einbeziehung der peripheren Hormonkonzentration bei 45 Patienten mit Morbus Crohn fanden Hotz, Göbell und Foerster (240)

bei 63% der Patienten eine aufgehobene Cortisoltagesrhythmik, bei 43% der Männer einen verminderten basalen Testosteronspiegel mit vermindertem Anstieg nach HCG und einen erhöhten LH-Basalwert bei 32% der Männer und 36% der Frauen bei gesteigerter Antwort auf LH-RH bei 47% der Männer und 18% der Frauen. Nach Ansicht der Autoren spricht die aufgehobene Cortisoltagesrhythmik für eine unspezifische Stresssituation. Bei Patienten mit Morbus Crohn, die auch Ursache der verminderten Testosteronsekretion mit kompensatorisch erhöhter LH-Sekretion sein könnte.

Überraschenderweise fand sich bei drei unserer Patientinnen eine verminderte 17-Hydroxycorticosteroid-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin. Diese Befunde sprächen gegen die Hypothese einer unspezifischen Stresssituation bei Patienten mit Morbus Crohn. Vielmehr wäre eine sekundäre NNR-Insuffizienz, mangelnder ACTH-Bildung durch hypothalamische Funktionsstörungen anzunehmen. Auf der Basis einer hypothalamischen Funktionsstörung mit Beeinträchtigung der LH/FSH-Rhythmik wären auch längerdauernde Amenorrhöen erklärbar, die wir bei vier weiteren Crohn-Patientinnen beobachten konnten. Zur Sicherung dieser Hypothese sind jedoch Funktionsuntersuchungen der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse notwendig.

Fielding (155, 159) fand eine länger bestehende Sterilität bei 25 von 77 verheirateten Frauen. Ursache ist nach Krieg (293) eine bilaterale Tubenirritation aufgrund des entzündlichen Darmprozesses. Der Einfluß des Morbus Crohn auf eine Schwangerschaft ist noch nicht restlos geklärt. Fielding (159) beobachtete bei 52 Patientinnen keinen Einfluß der Crohnschen Krankheit auf 98 Schwangerschaften. In einer retrospektiven Studie kommt Krieg (293) ebenfalls zu der Aussage, daß sich die Zahlen der Frühgeburten, Aborte und Totgeburten kaum von denen gesunder Schwangerer unterscheiden.

Umgekehrt scheint eine Gravidität den Verlauf des Morbus Crohn nur wenig zu beeinflussen. Krieg (293) konnte nur in Einzelfällen eine Exazerbation mit Abortgefahr beobachten. Letzteres gilt nach seiner Meinung besonders bei au-

gedehntem Darmbefall oder bei florider Crohnscher Erkrankung zur Zeit der Konzeption.

Bei zwei unserer 27 Patientinnen war ein Abortus im Mens II bzw. III im Verlauf des Morbus Crohn aufgetreten ohne Exazerbation der Grunderkrankung. Bei einer weiteren Patientin waren zwei Schwangerschaften völlig regelrecht abgelaufen. Die Aufzeichnungen über die Häufigkeit und den Verlauf von Schwangerschaften in den eingesehenen Krankenakten erscheinen jedoch unvollständig.

4.6.2.5. Systemische Komplikationen bei Erkrankung von Magen und/oder Duodenum

Kraus und Schneider (288) berichten über einen 32-jährigen Patienten mit gesicherter Crohnscher Erkrankung von Magen und Kolon, bei dem 2 Jahre nach Beginn der Erkrankung Zeichen einer Perniziosa (Zungenbrennen, Geschmacksverlust, hyperchromes Blutbild, LDH-Erhöhung, patholog. Schilling-Test, Achlorhydrie) aufgetreten waren. Drei Tage nach B₁₂-Applikation kam es zu einem Retikulozytenanstieg. Da die Parietalzellen sowohl HCl als auch den Intrinsic-Faktor produzieren, muß die Ursache der Entwicklung einer Perniziosa und einer Achlorhydrie eine Funktionsbeeinträchtigung bzw. Destruktion der Parietalzellen sein, wobei dies nach Meinung der Autoren eher eine lokale Folge des chronisch-entzündlichen Prozesses darstellt als eine Folge eines immunologischen Prozesses.

Eine ausgedehnte Crohnsche Erkrankung des Duodenums kann auch infolge einer Resorptionsstörung die Ursache einer ausgeprägten Eisenmangelanämie darstellen (456).

Eine perniziöse Anämie als systemische Komplikation konnte bei unseren drei Patienten mit Erkrankung von Magen und Duodenum nicht beobachtet werden.

4.6.2.6. Amyloidose

Die Häufigkeit eines Auftretens der Amyloidose bei Morbus Crohn ist unbekannt. Die geringen Fallzahlen, die bisher berichtet wurden (289) (Übersicht bei 149) lassen die Amyloidose jedoch als eine ungewöhnliche Komplikation der Crohnschen Krankheit erscheinen. Die Amyloidose tritt gewöhnlich nach langdauernder Krankheit auf, die Erkrankungsdauer der beschriebenen Fälle variiert zwischen 5 und 20 Jahren (149, 438).

Eitrige Prozesse sind für ihre Entstehung beim Morbus Crohn nicht notwendig (438). Bei den von Fausa und Mitarbeiter (149) beschriebenen 6 Fällen einer systemischen Amyloidose mit Befall der Leber, der Darmschleimhaut und der Niere war eine Proteinurie mit zunehmender Verschlechterung der Nierenfunktion das häufigste Symptom. Eine Hepatosplenomegalie war in 3 Fällen nachweisbar; sämtliche Leberfunktions teste fielen normal aus.

In unserem Patientengut war im Beobachtungszeitraum das Auftreten einer Amyloidose nicht nachweisbar.

4.7. Crohn-assoziierte Erkrankungen

Darunter seien Krankheiten definiert, die bei Crohn-Patienten häufiger beobachtet wurden als in einer nicht selektio- nierten Vergleichsbevölkerung. Dabei stehen diese Erkrän- kungen in keinem direkten Bezug zur Crohnschen Krankheit wie z.B. Gallen- oder Nierensteine, die aufgrund der Patho- genese oder pathogenetischer Vorstellungen als systemische Komplikationen der Grunderkrankung eingestuft werden müssen, sondern sie sind, möglicherweise auf genetischer Basis, wie dies z.B. für die Spondylitis ankylopoetica angenommen wird, mit der Crohnschen Krankheit 'assoziiert'. Über Crohn-asso- ziierte Erkrankungen existieren nur wenige systematische Untersuchungen. Neben der Spondylitis ankylopoetica, auf die bereits eingegangen wurde (siehe 4.2.3.) beobachteten Hammer und Mitarbeiter (210) auch gehäuft Ekzeme, aller- gische Rhinitiden sowie Asthma bronchiale bei Patienten mit Morbus Crohn und deren Angehörigen. Die Autoren führen auch diese Assoziation auf eine genetische Basis zurück. Zu ähn- lichen Ergebnissen kamen auch de Dombal und Goligher (103).

Unklar ist die Beziehung zwischen peptischen Ulcerationen und Morbus Crohn. In verschiedenen Untersuchungen wurden bei 8 - 11% der Crohn-Patienten gleichzeitig bestehende peptische Ulcera gefunden (25, 103, 156, 201, 289). Die Incidenz peptischer Ulcera beträgt in einer Normalpopula- tion 5,6% (289). Nicht erwähnt wurde in den Untersuchungen, ob peptische Ulcera nicht Arzneimittelnebenwirkungen dar- stellen können (z.B. Corticosteroide, Acetylsalicylsäure) oder ob sie nicht möglicherweise eine Manifestationsform der Crohnschen Erkrankung darstellen.

Tabelle 53 zeigt eine Übersicht über die Häufigkeit Crohn assoziierter Erkrankungen in unserem Patientengut.

Tab. 53: Crohn-assoziierte Erkrankungen

Ekzeme	5 Pat. (10,9%)
peptisches Ulcus	2 Pat. (4,4%)
Asthma bronchiale	1 Pat. (2,2%)

Ekzematöse Veränderungen waren in drei Fällen an Händen und Füßen, in einem Fall im Bereich des Nackens und in einem Fall generalisiert nachweisbar.

4.8. Koexistente Erkrankungen

Unter koexistenten Erkrankungen sind Krankheiten definiert, die ohne Bezug zum Morbus Crohn (z.B. Pathogenese, Genetik) zufällig gemeinsam mit ihm auftreten können. Am bedeutungsvollsten unter diesen Erkrankungen hinsichtlich der Darm-symptomatik erscheint die Divertikulose bzw. Divertikulitis. Da die Colitis granulomatosa im Alter nach 45 ungewöhnlich ist und da Kolondivertikel im Alter häufig auftreten, können beide Krankheiten gelegentlich zufällig gleichzeitig am Kolon vorkommen (42, 323, 336). Bevorzugter Ort ist hier das Sigmoid (325). Divertikel sind alleine häufiger bei Männern, die Kombination Divertikel - Colitis granulomatosa ist häufiger bei Frauen (336, 452).

Schmidt und Lennard-Jones (452) beobachteten unter 137 Patienten mit Colitis granulomatosa in 26 Fällen eine gleichzeitig bestehende Divertikulose. Wenn die Erkrankung das Segment befällt, in dem bereits Divertikel bestehen, kann differentialdiagnostisch eine schwierige Situation entstehen, denn die Colitis granulomatosa kann die Symptomatik einer Divertikulitis zeigen (99, 313). Druckschmerz, Abwehrspannung und eine tastbare Walze im linken Unterbauch

Können auch bei der Divertikulitis vorkommen.

Starke Schmerzen sprechen eher für eine Divertikulitis, eine anhaltende Diarrhoe, evt. mit Schleimabgang, deutet eher auf eine ausgedehnte Schleimhautschädigung bei Colitis granulomatosa hin (42, 313, 459). Dennoch sind Fieber, linksseitige Schmerzen und Diarrhoe differentialdiagnostisch ohne große Bedeutung. Systemische Manifestationen, Crohn-typische Läsionen an anderen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes sowie gleichzeitig bestehende Analveränderungen sprechen für einen Morbus Crohn (313, 336). Fisteln können auch bei der Divertikulitis vorkommen. Blutungskomplikationen sind bei gemeinsamen Auftreten beider Erkrankungen häufiger als bei solitärem Auftreten der Krankheiten (313, 452).

Auch endoskopisch und röntgenologisch kann die Differentialdiagnose schwierig sein. Marshak (336) hält in diesem Fall einen röntgenologisch nachweisbaren, längsverlaufenden intramuralen Fistelgang in einer verdickten Darmwand für pathognomonisch für die Colitis granulomatosa.

Tabelle 54 zeigt eine Übersicht über koexistente Erkrankungen bei 46 Crohn-Patienten im Beobachtungszeitraum.

Tab. 54: Koexistente Erkrankungen

<u>Erkrankung</u>	<u>Patientenzahl</u>
Divertikulose	2
Soorbefall (Mundhöhle, Vagina)	3
Struma I - II	4
Hyperthyreose	1
Tuberkulose	1
Myokarditis	1
Knocheninfarkt, Tumor	1
M. Meulengracht	1

Beide Patienten mit Dickdarmdivertikulose waren klinisch ohne Beschwerden. Der Soorbefall bei drei Patienten ist möglicherweise auf eine beeinträchtigte Immunabwehr zurückzuführen. Bei keiner der übrigen Erkrankungen scheint ein Bezug zur Grunderkrankung gegeben.

4.9. Weitere Untersuchungsbefunde bei Morbus Crohn

4.9.1. Pathologisch-anatomische Befunde

Die Crohnsche Erkrankung kann jeden Abschnitt des Magen-Darm-Traktes einschließlich der Analregion befallen. Sie bietet dabei aus pathologisch-anatomischer Sicht zumindest an den häufigsten Manifestationsorten (terminales Ileum und Dickdarm) relativ uniforme Befunde.

4.9.1.1. Makroskopisches Erscheinungsbild

Nach Morson (322, 378) kann man die Diagnose der Crohnschen Erkrankung aufgrund charakteristischer Veränderungen in vielen Fällen allein nach dem makroskopischen Befund stellen. Dabei gleichen sich die Befunde an Dünn- und Dickdarm, Unterschiede sind durch den besonderen anatomischen Aufbau der beiden Darmabschnitte bedingt (323). An der Darmoberfläche kann die Gefäßzeichnung vermehrt erscheinen, in anderen Fällen zeigt die Serosa granuläre Veränderungen oder Fibrinauflagerungen (323). Winzige tuberkelartige "Granulome" werden gelegentlich auf der Serosa beobachtet (322). Als Ausdruck des die gesamte Darmwand durchsetzenden chronisch-entzündlichen Prozesses kann es zu Verklebungen der Darmschlingen untereinander oder mit der Bauchwand kommen (323). Am Dickdarm ist häufiger eine fleckförmige Pankolitis zu beobachten (378). Die Entzündung greift hier sehr häufig auf das anhängende Fettgewebe über, was schließlich zu einer Sklerosierung des Fettgewebes führt (322). Die Darmwand befallener Darmabschnitte fühlt sich verdickt und rigide. Dieser Befund ist am Kolon weniger ausgeprägt (276). In vielen Fällen finden sich vergrößerte Ileocaecal- und Mesenteriallymphknoten (323).

Das Lumen der erkrankten Ileumsegmente erscheint eingeengt. Pflastersteinrelief und Ulcerationen sind hier häufige Befunde (381). Eine Beteiligung der Ileocaecalklappe verursacht bei der Crohnschen Erkrankung eine Verdickung, Einengung, Deformierung und manchmal eine nahezu vollständige Stenose (276, 322). Strikturen kommen am Dickdarm

einzelnen oder multipel vor, die Länge schwankt von mehreren Zentimetern bis zu 25 cm (323). Nach Morson (378) sind Strikturen häufig isoliert am Sigmoid zu beobachten. Auch am Kolon ist das charakteristische pflastersteinartige Bild zu beobachten, jedoch seltener als am Dünndarm (381). Es entsteht durch Anheben intakter Mukosa-Anteile infolge entzündlicher Veränderungen der Submukosa. Zwischen den angehobenen Mukosa-Anteilen sieht man untereinander verbundene Risse oder Spalten, wobei es sich um strichförmige Ulcera handelt, die in die Tiefe der Darmwand vordringen (378). Bei Unterminierung der benachbarten Mukosa kann es zu Abstoßung von Schleimhautarealen kommen, wobei ausgedehnte Ulcerationen entstehen können (322). Selbst bei größeren Ulcerationen kann man Risse und Spalten auf der Oberfläche der ulcerierten Bezirke nachweisen (378). In Dünn- und Dickdarmpräparaten fand Morson (381) häufig ausgedehnte Entzündungsreaktionen der Submukosa mit kleinen Schleimhautulcerationen, wobei die angrenzende Schleimhaut grobkörnig verändert erschien. Die beschriebenen Veränderungen sind bei der Crohnschen Erkrankung charakteristisch fleckförmig verteilt. Selbst bei diffuser Erkrankung des gesamten Dickdarmes oder eines längeren Ileumabschnittes findet man Inseln mit intakter und normal aussehender Mukosa. Häufiger bestehen zwischen den erkrankten Abschnitten längere Bereiche normal aussehender Schleimhaut (diskontinuierliche Entzündung) (161, 315, 378).

4.9.1.2. Histologie

Die histologische Diagnose des Morbus Crohn stützt sich vor allem auf folgende Merkmale: Granulombildung, Fissuren, transmurale Entzündungsausbreitung, herdförmige Lymphocytenaggregate. Dabei ist jedoch anzumerken, daß keines der beschriebenen Kennzeichen spezifisch für die Crohnsche Krankheit ist - die Diagnose wird nach dem Gesamtbild der histologischen Veränderungen gestellt. Kirsner (276) betont, daß es beträchtliche Variationen im histologischen Erscheinungsbild der Crohnschen Erkrankung geben kann.

4.9.1.2.1. Epitheloidzelliges Granulom

Das epitheloidzellige Granulom in der Darmwand stellt ein relativ spezifisches, nach Morson (379) das wichtigste diagnostische Kriterium dar. Selten tritt das Granulom isoliert auf, meistens ist es mit anderen entzündlichen Schleimhautveränderungen kombiniert (186, 381, 453, 523). Es ist definiert als eine herdförmige Ansammlung von Epitheloidzellen (epitheloide Histiocyten) und Riesenzellen vom Langhans-Typ (379), teilweise auch vom Fremdkörper-Typ (225). Die Riesenzellen können auch fehlen (378). In der Umgebung finden sich vorwiegend Lymphocyten, teilweise auch Plasmazellen. Die fehlende zentrale Verkäsung sowie der nur spärliche oder auch fehlende, vorwiegend aus Lymphocyten bestehende Randsaum unterscheiden das Crohn-Granulom von der Granulombildung bei der Tuberkulose (322, 381). Oft sind die Granulome auch sehr klein und nur angedeutet zu sehen (381, 433). Schaumann'sche Körperchen können bei 5 - 10% der Patienten mit Granulomen in den Riesenzellen nachgewiesen werden (378, 523). Darunter versteht man muschelartige, kalkdichte Einschlusskörperchen im Plasma-leib der Riesenzellen (101). Sie gleichen jenen, die auch bei der Sarkoidose, der Berylliose und der Tuberkulose beschrieben werden (323). Bei den elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Aluwihare (13) waren in den Epitheloidzellen am Rande des Granuloms größere Mengen rauhen endoplasmatischen Retikulums in Verbindung mit einem ausgebildeten Golgi-Apparat nachzuweisen; die Epitheloidzellen im Granulomzentrum zeigten häufiger Vesikelbildungen und phagozytiertes Material. Riesenzellen bieten elektronenoptisch eine ähnliche Struktur wie die Epitheloidzellen, enthalten aber größere Mengen phagozytierten Materials. Die Struktur der Zellen könnte auf eine gesteigerte Proteinsynthese hindeuten (15). Die granulomatöse Gewebereaktion ist zwar ein charakteristischer, aber unspezifischer pathologischer Befund, dem mehrere Ursachen zugrunde liegen können (Tabelle 55).

Tab. 55: Klassifikation granulomatöser Entzündungen des
Gastrointestinaltraktes (nach Janowitz und
Present (249)

A: Granulome bei Infektionskrankheiten:

Tbc
Syphilis
Aktinomykose
Histoplasmose
Schistosomiasis
Lymphogranuloma venereum

B: Fremdkörpergranulome:

Talkum
Nähte
Barium, Quecksilber

C: Granulome unbekannter Ätiologie:

Morbus Crohn
Sarkoidose
granulomatöse Gastritis

Die Häufigkeit des Nachweises epitheloidzelliger Granulome schwankt von Untersucher zu Untersucher und ist auch von der Art des untersuchten Materials abhängig (Biopsie oder Resektionspräparat). Classen und Fröhnmorgen (79) fanden bei gezielter endoskopischer Punktion makroskopisch Crohn-verdächtiger Läsionen in 20,2% epitheloidzellige Granulome. Die Chance, Crohn-typische Granulome zu finden, steigt mit der Zahl der entnommenen Biopsien (161, 162). Aber auch bei Serienschnitten von Resektionspräparaten (terminales Ileum und Kolon) zeigt es sich, daß mit Granulomen nur in 50 - 75% der Fälle gerechnet werden kann (291, 378, 381, 523). Morson (322) fand bei sorgfältiger Aufarbeitung von Kolonresektionspräparaten in 87% der Fälle epitheloidzellige Granulome. Konnten Granulome in der Darmwand nachgewiesen werden, so waren gleichartige Befunde in 25% auch in den regionären Lymphknoten vorhanden. Auffallend war dabei, daß die Anzahl der nachgewiesenen Granulome stark schwankte, und bei einigen Patienten an Resektionspräparaten nur vereinzelt Granulome gefunden wurden (322). Die Granulomreaktion kann in allen Darmwandschichten angetroffen werden, findet sich jedoch am häufigsten in der Submukosa und der

Serosa (306, 346, 381). Oft gelingt der Nachweis von Granulomen auch aus den Rändern von Fissuren und Ulcera (378). Die besondere Verteilung der Granulome erklärt zum Teil die niedrigen Häufigkeitsangaben bei Biopsien, da hierbei die Submukosa nicht immer erfaßt wird (79, 162, 186, 429). Aber auch an den verschiedenen Darmabschnitten sind epitheloidzellige Granulome unterschiedlich verteilt. Chambers und Morson (75), die an Resektionspräparaten die Verteilung der Granulome quantitativ bestimmten, fanden eine vom terminalen Ileum über das Kolon in die Analregion hin zunehmende Anzahl von Granulomreaktionen, wobei sie im Analbereich im Vergleich zum terminalen Ileum die 36-fache Granulommenge nachweisen konnten.

4.9.1.2.2. Fissuren

Lockhart-Mummery und Morson (323) wiesen darauf hin, daß der fehlende Nachweis epitheloidzelliger Granulome nicht die Diagnose eines Morbus Crohn ausschließt, denn die Crohn'sche Erkrankung stellt ein klinisch-pathologisches Syndrom dar, bei dem verschiedene Kriterien für die Diagnose nicht in jedem Fall vorhanden zu sein brauchen. Ein weiteres verläßliches und diagnostisch wertvolles Zeichen ist der Nachweis von oft mikroskopisch kleinen, teils verzweigten Fissuren und Buchten, die von der Darmschleimhaut ausgehen und tief in die Darmwand reichen können (306, 315, 322). Sie werden von Granulationsgewebe ausgekleidet, das oberflächlich von einer nekrotischen Zone mit polymorphkernigen Granulocyten, Lymphocyten und Plasmazellen begrenzt ist. Unter dieser Schicht finden sich Lymphocyten, seltener Plasmazellen und Histiocyten. Der Bezirk kann von herdförmig proliferierendem lymphoiden Gewebe mit deutlichen Reaktionszentren umgeben sein. Dieser Befund ist jedoch variabel (206, 378). Morson und Lockhart-Mummery (322) fanden an Resektionspräparaten Fissuren und Buchten in 25% der Fälle. Sie sind wahrscheinlich die Voraussetzung für die Bildung von Fisteln. Ähnliche morphologische Befunde können auch bei akuter Colitis ulcerosa und malignen Lymphomen erhoben werden (381).

4.9.1.2.3. Diffus auftretende Epitheloid- und Riesenzellen

Nicht nur die fokale Granulombildung gilt als typisch für die Crohnsche Krankheit. Auch die diffuse Durchsetzung von Mukosa und Submukosa mit Epitheloidzellen, Histiocyten und gelegentlich Riesenzellen vom Langhans- oder Fremdkörpertyp stellt ein Charakteristikum dieser Erkrankung dar (111, 523). Williams (523) weist darauf hin, daß dieser Befund in der Regel in Verbindung mit einer unspezifischen Entzündungsreaktion zu erheben ist.

4.9.1.2.4. Herdförmige Lymphocytenaggregate

Cook und Dixon beschreiben weiterhin als typische Veränderung des Morbus Crohn eine herdförmige entzündliche, lymphocytäre Infiltration in Mukosa, Submukosa und Serosa. Diese Lymphocyteninfiltrate sind nach Morson (379) das wahrscheinlich einzige histologische Merkmal der Crohnschen Krankheit, das bei allen Patienten zu beobachten ist. In der Submukosa und Serosa scheinen diese Herde in enger Beziehung zu Arterien, Venen und Lymphgefäßen zu stehen (381), während sie in der Kolon- und Rektumschleimhaut häufig an der Basis der Krypten zu finden sind (346). Nach den Ergebnissen der elektronenmikroskopischen Untersuchungen von Aluwihare (14) zeigen 14% der Lymphocyten eine Rad-speichenstruktur des Nucleolus im Gegensatz zu 5% bei normalem Darmbefund. Nach seiner Meinung könnte dieser Befund auf eine verschlechterte Lymphocytentransformation bei Morbus Crohn hindeuten.

4.9.1.2.5. Schleimhautaphthen

Nach Brooke (60) und Morson (380) können aphthoide Läsionen ein Frühzeichen der Erkrankung darstellen. Unter diesen aphthoiden Schleimhautveränderungen finden sich entweder ulcerierte Lymphfollikel oder herdförmige Lymphocytenaggregate (346, 380).

4.9.1.2.6. Disproportionierte und transmurale Entzündungsausbreitung

Neben den bisher beschriebenen histologischen Befunden sind beim Morbus Crohn in der Regel jedoch auch unspezifische Entzündungszeichen mit diffuser oder fleckförmiger Infiltration der Darmwand durch hauptsächlich Lymphocyten, weniger durch Plasmazellen und polymorphkernige Leukocyten, selten Histiocyten zu beobachten (111, 381, 523).

Williams (111) beobachtete polymorphkernige Leukocyten vor allem in der Nähe von Ulcera und Fissuren. Charakteristisch für die Crohnsche Krankheit ist die Verteilung der Entzündungszellen. Lockhart-Mummery und Morson (322) und andere Untersucher (334, 523) wiesen darauf hin, daß im Gegensatz zur Colitis ulcerosa die chronisch-entzündlichen Infiltrate in allen Darmwandschichten vorkommen. Dyer und Dawson (11) betonen den disproportionierten Charakter chronisch-entzündlicher Infiltrate bei der Crohnschen Krankheit. Als 'disproportioniert' ist eine Entzündung definiert, die in der Submukosa deutlich stärker ausgeprägt ist als in der Mukosa. Diese Aussage ist nur bei intakter Schleimhaut möglich, bei Exulcerationen, die bis in die Submukosa reichen, natürlich auch in der Mukosa stärkere entzündliche Reaktionen zu finden sind. In der NCCD-Studie (227) wurde jedoch auch darauf hingewiesen, daß eine lympho-, plasmoo-, histiocytäre Infiltration in der Darmwand bis zu einem gewissen Ausmaß einen Normalbefund darstellen kann.

4.9.1.2.7. Weitere histologische Veränderungen

In das Bild der Crohnschen Erkrankung fügen sich auch Veränderungen der Nervenplexi ein, wobei sowohl degenerativ als auch reaktive Veränderungen von Nervenfasern und Ganglienzellen als auch reaktive Veränderungen (Hyperplasie der Ganglienzellen, Proliferation der Schwannschen Zellen und Fibrosierung der Axone) zu beobachten sind (397). Diese Befunde, die nicht von allen Untersuchern bestätigt wurden (14), müssen jedoch als unspezifisch betrachtet werden, da sie auch bei anderen entzündlichen Darmerkrankungen beobachtet werden

können (381). Sie sind wahrscheinlich nur Folge chronisch-entzündlicher Vorgänge im Bereich der Darmwand (379). In diesem Rahmen ist möglicherweise auch die bei der Ileitis terminalis gelegentlich auftretende Metaplasie zu deuten, wobei die Schleimhaut der des Pylorus gleichen kann (381).

Kryptenabszesse, die sich mikroskopisch als Ansammlungen neutrophiler Granulocyten in erweiterten Kryptenlichtungen darstellen, werden zwar gehäuft und bevorzugt bei der Colitis ulcerosa angetroffen; sie sind jedoch auch von vielen Untersuchern bei der Crohnschen Krankheit beschrieben worden (111, 171, 227, 306, 381, 453). Dyer und Dawson (111) fanden sie bei 7% der untersuchten Kolonbiopsien.

Bedeutung bei der histologischen Differenzierung von Colitis ulcerosa und Colitis granulomatosa ist von verschiedenen Untersuchern der Anzahl der Becherzellen in der Kolon- und Rektumschleimhaut beigemessen worden. Während bei der Colitis ulcerosa die Anzahl der Becherzellen in der Regel vermindert ist, ist sie bei der Colitis granulomatosa in der Regel normal (160, 381, 412). Es wird auch über eine gesteigerte Anzahl hypertrophierter Becherzellen in der Darmschleimhaut berichtet (116, 384). Entsprechend der Anzahl der Becherzellen kann die Menge der sezernierten Schleimsubstanzen bei der Colitis granulomatosa erhöht und bei der Colitis ulcerosa vermindert sein (116, 160, 384).

Weiterhin werden Gefäßveränderungen im Bereich der Darmwand und des anliegenden Mesenteriums bei der Crohnschen Krankheit beschrieben. An den Arterien können eine Hyperplasie der Intima und Risse in der Elastica beobachtet werden, an den Venen stenosierende Muskelwülste und an den Lymphgefäßen Hyperplasie und Hypertrophie der Media, wobei letztere häufig erweitert erscheinen (11). Nach Morson (381) sind diese Gefäßveränderungen ebenfalls Folge eines chronisch-entzündlichen Prozesses und können auch bei anderen entzündlichen Darmkrankheiten beobachtet werden.

Verbreiterung der Submukosa aufgrund eines Ödems bei erweiterten Lymphgefäßen wird sehr häufig beobachtet (11, 171, 315, 381) und ist in Verbindung mit einer entzündlichen Infiltration der Submukosa ein diagnostischer Hinweis auf

das Vorliegen einer Crohnschen Krankheit (227, 322). Schleimhautödem und submuköses Ödem ohne entzündliche Infiltrate sind unspezifisch und können auch bei Gesunden beobachtet werden (13, 111). Mit zunehmender Chronizität der Erkrankung tritt schließlich eine Bindegewebsvermehrung in den Vordergrund, die vor allem im Submukosa- und Subserosabereich entwickelt ist und Strikturen hervorruft (161, 323, 346). Die Muskularis erscheint dabei von der Fibrosierung ausgespart (381). Abschließend ist zu betonen, daß die beschriebenen histo-pathologischen Veränderungen sich am gesamten Magendarmkanal gleichen (212, 322, 456, 523).

4.9.1.3. Diagnostische Bedeutung der ungezielten Rektumbiopsie und der gezielt entnommenen Kolonbiopsie bei Morbus Crohn

4.9.1.3.1. Bedeutung der Rektumbiopsie

Seit den grundlegenden Arbeiten von Lockhart-Mummery und Morson (322, 323) über die Colitis granulomatosa ist es bekannt, daß bei Rektumbefall die Rektumbiopsie zur differentialdiagnostischen Abgrenzung des Morbus Crohn von der Colitis ulcerosa von Bedeutung ist. Nachdem histologische Zeichen des Morbus Crohn auch bei makroskopisch unauffälligem Rektum beobachtet wurden (323), schlugen Dyer und Dawson (111) vor, bei allen Patienten mit ungeklärten Durchfällen zum Ausschluß eines Morbus Crohn eine Rektumbiopsie durchzuführen. Sie fanden in 97 routinemäßig durchgeführten Rektumbiopsien bei Patienten mit unauffälligem Rektum in 23% Crohn-typische histologische Veränderungen, in 19% die Fälle Granulome; 49% zeigten unspezifische entzündliche Veränderungen.

Die Wahrscheinlichkeit, Crohn-typische histologische Befunde in makroskopisch unauffälligem Rektum nachzuweisen steigt mit abnehmender Entfernung der Erkrankung von der Analregion. Die Autoren (111) halten Rektumbiopsien bei Befall des terminalen Ileums nicht für sinnvoll; sie fanden jedoch bei perianaler Erkrankung in 90% pathologische

Befunde; 40% der Patienten mit perianaler Erkrankung zeigten Crohn-typische histologische Befunde im Vergleich zu 15% der Patienten ohne perianale Erkrankung. Auch die NCCD-Studie (227) zeigte, daß diagnostisch verwertbare Informationen aus Rektumbiopsien bei bekanntem Kolonbefall oder auffälligem Koloskopiebefund häufiger zu gewinnen sind als bei alleiniger Dünndarmerkrankung. Dabei scheint die Trefferquote (Nachweis von Granulomen) umso höher, je stärker die übrigen entzündlichen Veränderungen sind (79, 227, 283, 453). Es fand sich keine Korrelation des Biopsiebefundes mit dem Aktivitätsindex, der Dauer der Erkrankung, dem Ausmaß der Diarrhoe sowie dem Auftreten von Fisteln und Fissuren (111, 227).

Zusammenfassend halten die Untersucher der NCCD-Studie (227) eine einzelne Rektumbiopsie bei Verdacht auf Morbus Crohn wegen der geringen Sensitivität der Untersuchung diagnostisch für wenig wertvoll. Sogar bei koloskopischem Nachweis typischer Crohn-Veränderungen im Rektum-Sigmoid-Bereich fanden sich charakteristische histologische Rektumveränderungen nur in 45% der Fälle. Dies könnte auf eine bestehende Diskrepanz zwischen den histologischen und koloskopischen Befunden hindeuten.

4.9.1.3.2. Kolonbiopsie bei Morbus Crohn

Eine Biopsie bei der Crohnschen Krankheit zeigt dem Pathologen nur einen Ausschnitt aus einem breiten und wechselnden Befundspektrum. Um zu vermeiden, daß dieser begrenzte Ausschnitt nicht nur zu einem Zufallstreffer wird, ist es erforderlich, daß erstens gezielt und an mehreren Stellen biopsiert wird und zweitens auch die Submukosa mitbiopsiert wird (162, 378). Erstaunlich sind demgegenüber die Ergebnisse von Schmitz-Moormann und Malchow (453), die bei gezielter Biopsie aus koloskopisch verdächtigen Arealen in 22% der Fälle epitheloidzellige Granulome fanden im Vergleich zu 19% der Patienten mit ungezielter Rektumbiopsie.

4.9.1.4. Pathogenese und Bedeutung der Granulome bei Morbus Crohn

Die Bedeutung der Granulome bei der Crohnschen Krankheit ist noch unklar; Morson und Chambers (75) halten es für sehr wahrscheinlich, daß Granulome eine Reaktion normale Gewebe auf das ätiologische Agens des Morbus Crohn darstellen. Verschiedene Beobachtungen aus in Serienschnitt aufgearbeiteten Biopsien lassen formalpathogenetisch auf die Entwicklung der Granulome schließen (453). Danach steht am Beginn des Prozesses eine lokale entzündliche Infiltration in der Umgebung einer Krypte, bestehend aus Lymphocyten und Plasmazellen (346). Im weiteren Verlauf folgt eine Zerstörung unmittelbar darüberliegender Kryptenepithelien mit gleichzeitiger Einwanderung von Leukocyten. Dabei ist die Epithelzerstörung vielfach auf einen kleinen Bereich beschränkt, während in den übrigen Abschnitten der Krypten die Lichtung Granulocyten enthält (sog. Kryptenabszess). Nach Schmitz-Moormann und Malchow (453) kommt es im Bereich der Epithelzerstörung zu einer Proliferation breitleibiger Histiocyten, die sich im folgenden in Epitheloidzellen umwandeln. Mit dem Auftreten Langhans'scher Riesenzellen ist die Entwicklung der Granulome abgeschlossen.

Die Ausdehnung der entzündlichen Veränderung an der Krypte bestimmt das morphologische Bild. Spielt sich der entzündliche Prozess lediglich in der Tiefe der Krypte ab, so liegt bei späterer Schleimhautregeneration das epitheloidzellige Granulom in der Schleimhaut, die keine weiteren entzündlichen Veränderungen aufzuweisen braucht (346). Bei oberflächlicher Entwicklung des Entzündungsprozesses treten kleinste Schleimhauterosionen an der Kryptenmündung auf (453). Kommt es zur Zerstörung des gesamten Kryptenepithels, so stellt sich mikroskopisch ein kleines fissurales Ulcus dar (381). Sind mehrere Krypten nebeneinander befallen, kommt es zur Ausbildung von größeren Schleimhauterosionen (453). Liegen die befallenen Krypten im Bereich eines Lymphfollikels, so entstehen aphthöse Veränderungen (379).

Diese formalpathogenetischen Überlegungen sind nicht unwidersprochen geblieben. Allen (11) hält die Obstruktion der Lymphgefäße in der Submukosa mit nachfolgender Lymphektasie und submukösem Ödem für die primäre Läsion des Morbus Crohn, wobei herdförmige Lymphocytenansammlungen mit den Veränderungen der Lymphgefäße assoziiert sind. Granulome und Ulcerationen wären dann nur Folge eines submukösen Lymphödems. Morson (381) wiederum betrachtet Ödem und lymphatische Obstruktion als Zeichen einer akuten Entzündung der Darmwand, die der Schleimhautläsion nachfolgt.

Für die Prognose der Crohnschen Erkrankung ist der Nachweis epitheloidzelliger Granulome nach verschiedenen Untersuchungen von Bedeutung. Lewin und Swales (315) fanden bei Patienten mit Granulomnachweis ein höheres Risiko einer Entwicklung von Fisteln. Glass und Baker (182) fanden bei Crohn-Patienten ohne Granulomnachweis eine doppelt so hohe Rezidivrate wie bei Patienten mit Granulomnachweis. Chambers und Morson (75) fanden bei Patienten mit wenigen Granulomen keine Besserung der Prognose gegenüber Patienten ohne Granulome; dagegen zeigten Patienten mit einer großen Anzahl von Granulomen eine bessere Prognose. Die Autoren sehen hier eine Analogie zur Tuberkulose und Lepra, wobei Granulombildung auch mit einer verbesserten Prognose einhergeht. Dies scheint durch eine effektivere, zellulär vermittelte Immunabwehr bedingt.

4.9.1.5. Eigene Ergebnisse

Histologische Untersuchungen wurden in unserem Patienteng in 42 Fällen durchgeführt.

Koloskopisch entnommene Biopsien, in der Regel aus makroskopisch auffälligen Darmabschnitten, wurden bei 33 Patienten untersucht; bei 12 Patienten wurden Darmresektionspräparate histologisch aufgearbeitet. Biopsie- und Resektionsbefunde lagen bei drei Patienten gemeinsam vor. Die Tabellen 56 und 57 zeigen in einer Zusammenstellung die histologischen Untersuchungsbefunde.

Tab. 56: Biopische Befunde bei 33 Crohn-Patienten
(33 = 100%)

epitheloidzellige Granulome	9 (27,3%)
Fissuren	12 (36,4%)
diffuse Verteilung von Epitheloid- und Riesenzellen und unspezifische Entzündungsreaktionen	4 (12,1%)
herdförmige Lymphocytenaggregate	9 (27,3%)
transmurale Entzündungsreaktion (lympho-, plasm-, histiocytäre Infiltration)	14 (42,4%)
Hypertrophie der Becherzellen	7 (21,2%)
Aphthen	9 (27,3%)
submuköses Ödem und Lymphangiektasie, Fibrosierung	3 (9,1%)
unspezifische Entzündungsreaktion	12 (36,4%)

Tab. 57: Histologische Befunde von Darmresektionspräparaten
bei 12 Patienten (12 = 100%)

epitheloidzellige Granulome	5 (41,7%)
transmurale und disproportionierte Entzündungsausbreitung	7 (58,3%)
diffuse Verteilung von Epitheloid- und Riesenzellen	2 (16,7%)
Fissuren	5 (41,7%)
herdförmige Lymphocytenaggregate	4 (33,3%)
unspezifische Entzündung	3 (25 %)

Crohn-typische Granulome wurden bei 12 Patienten (30,9%) nachgewiesen. Dabei fanden sich Granulome bei 9 (27,3%) von 33 biopsierten Patienten und bei 5 (41,7%) von 12 Patienten mit histologischer Untersuchung von Darmresektionspräparaten. Tabelle 58 zeigt die unterschiedliche Verteilung der Granulomreaktionen. Während sich im Dickdarmbereich in 10 Fällen epitheloidzellige Granulome fanden, ließen sie sich im terminalen Ileum nur bei drei Patienten nachweisen. Die unterschiedliche Verteilung von Granulomen in verschiedenen Darmabschnitten sowie die niedrigere Granulomhäufigkeit in Biopsien im Vergleich zu Resektionspräparaten stehen in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Chambers und Morson (75).

Tab. 58: Granulomverteilung in Biopsie- und Resektionspräparaten

Lokalisation	Geschlecht	Biopsie	Resektionspräparat	Anteil an Darmresektionen
Dünndarm	männlich	-	1/4	3/4
	weiblich	1/7	1/7	3/7
Dünndarm und Dickdarm	männlich	-	2/11	3/11
	weiblich	1/10	2/10	2/10
Dickdarm	männlich	2/4	-	-
	weiblich	4/10	-	1/10

Ungeklärt ist die Bedeutung der Granulome für die Prognose der Erkrankung.

Die von Glass und Baker (182) beschriebene doppelt so hohe Rezidivrate bei Patienten ohne Granulomnachweis wie bei Patienten mit Granulomnachweis kann nicht bestätigt werden. Ein Rezidiv fand sich bei drei der fünf Patienten (60%) mit Granulomnachweis im Resektionspräparat, während es bei sieben von 13 Patienten (53,8%) ohne Nachweis einer granulomatösen Reaktion im resezierten Darmabschnitt auftrat. Bei den beiden Patienten mit Granulom, jedoch ohne Rezidiv-

nachweis, war die Beobachtungszeit mit 1/2 bzw. 1 Jahr relativ kurz.

Auch die von Lewin und Swales (315) beschriebene Beobachtung eines höheren Fistelrisikos bei Patienten mit Granulomnachweis ließ sich nicht bestätigen; die Häufigkeit von Fistelungen war bei Patienten mit und ohne Granulomnachweis annähernd gleich. Dagegen fiel auf, entgegen anderen Beobachtungen (111, 227), daß der Granulomnachweis in der Regel während einer erhöhten Aktivität der Grunderkrankung gelang. Bei sieben von 13 Patienten konnte zum Zeitpunkt des Nachweises einer granulomatösen Reaktion der Aktivitätsindex stimmt werden; er lag in 6 Fällen zwischen 230 und 320, lediglich bei einer Patientin wurde ein Wert von 77 bestimmt.

Auffallend war, daß lediglich bei einem Patienten zweimal eine granulomatöse Reaktion histologisch faßbar war.

Ungeklärt ist, in welchem Zusammenhang epitheloidzellige Granulome auftreten, warum sie anscheinend nur über einen kürzeren Zeitraum nachweisbar sind und warum sie bei einigen Patienten nicht angetroffen werden. Nach einer von Ward (509) dargestellten Hypothese wäre ein Extrinsic-Faktor die Ursache für die granulomatöse Reaktion; dieser Extrinsic-Faktor wäre jedoch von Zeit zu Zeit und von Person zu Person unterschiedlich ausgebildet.

Tabelle 59 zeigt abschließend in einer Zusammenstellung die Bewertung der histologischen Befunde durch den untersuchenden Pathologen.

In 35,7% der Fälle erschien der histologische Befund typisch für Morbus Crohn, bei 40,5% war er vereinbar mit der Crohnschen Erkrankung und in 23,8% der Fälle war er für die Erstellung der Diagnose nicht zu verwerten.

Tab. 59: Bewertung der histologischen Befunde bei 42 Crohn-Patienten (42 = 100%)

	Biopsie	Resektionspräparate	Gesamt
Befund typisch für Morbus Crohn	10/33	5/12	15 (35,7%)
Befund vereinbar mit Morbus Crohn	12/33	5/12	17 (40,5%)
Befund unspezifisch	8/33	2/12	10 (23,8%)

4.9.2. Röntgenologische Befunde

4.9.2.1. Ösophagus

Der röntgenologische Aspekt der Ösophagitis regionalis Crohn ist sehr variabel (110). Die pathologischen Veränderungen sind häufig im unteren Ösophagusdrittel, weniger häufig im mittleren Ösophagusdrittel lokalisiert (170, 209, 321). Fröhlich und Stender (170), die 5 Fälle mit Ösophagitis regionalis Crohn beobachten konnten, unterscheiden auch bei dieser Manifestation der Erkrankung eine nicht-stenosierende und eine stenosierende Verlaufsform. Abgeflachte, verdickte Schleimhautfalten, die im weiteren Krankheitsverlauf zunehmend irregulär verlaufen, sind für den Beginn der nicht-stenosierenden Verlaufsform charakteristisch (170). Abgeflachte, verdickte Schleimhautfalten, die im weiteren Krankheitsverlauf zunehmend irregulär verlaufen, sind für den Beginn der nicht-stenosierenden Verlaufsform charakteristisch (209). Bei zunehmender Lumeneinengung zeigen die Wandkonturen eine unregelmäßige Zähnelung (170). Längs- und quer verlaufende Ulcerationen zwischen verdickten Schleimhautfalten können zur Ausbildung eines sog. Pflastersteinreliefs führen (110). Dabei erscheint der Übergang von normaler zu röntgenologisch auffälliger Schleimhaut fließend (110). Schließlich ist die Peristaltik in den erkrankten starren Ösophagusabschnitten aufgehoben ohne wesentliche Verzögerung der Passage (170). Häufiger wird in der Literatur jedoch über eine stenosierende Verlaufsform berichtet, bei der kurze Strikturen (321) oder häufiger bis zu mehreren Zentimetern lange tubuläre Stenosen beobachtet wurden (110, 170). Röntgenologisch zeigen die Stenosen vorwiegend eine konische Verjüngung nach kaudal mit einer prästenotischen Erweiterung. Die Stenosen sind entweder glatt konturiert oder weisen eine unregelmäßige, gezähnelte Begrenzung mit kleinen Aussackungen auf (170). Wegen der hochgradigen Lumeneinengung ist die Kontrastmittelpassage stark verzögert - Peristaltik ist innerhalb der Stenose nicht mehr zu beobachten (170). Sowohl bei der nicht-stenosierenden als auch bei der stenosierenden Verlaufsform sind

kurzfristige Veränderungen der Lumenweite bei Verlaufskontrollen darzustellen (110). Weiterhin ist bei beiden Verlaufsformen eine geringe Dehnungsfähigkeit der Wand noch feststellbar, was differentialdiagnostisch zur Abgrenzung gegen ein Ösophagus-Karzinom oder gegen späte fibrotische Stadien der Refluxösophagitis benützt werden kann (110). Dennoch sind die beschriebenen Röntgenzeichen uncharakteristisch und erlauben keine eindeutige radiologische Differentialdiagnose sowohl bei der stenosierenden Verlaufsform gegenüber Ösophagus-Karzinom oder benignen Stenosen als auch bei der nicht-stenosierenden Form gegenüber einer unspezifischen Ösophagitis, z.B. Refluxösophagitis (170). Wichtige diagnostische Hinweise auf das Vorliegen einer Ösophagitis regionalis Crohn sind der Nachweis einer regionalen Enteritis im unteren Verdauungstrakt sowie der histologische Nachweis Crohn-typischer Granulome, der jedoch an der Speiseröhre fast immer nur aus Resektions- oder Autopsiepräparaten gelingt (110, 170, 209, 321).

4.9.2.2. Magen

Röntgenologisch faßbare Veränderungen sind am Magen fast ausschließlich auf das Antrum beschränkt, bei kontinuierlicher Mitbeteiligung des Duodenums erscheint auch der Pylorus verändert (83, 206, 280, 396, 500).

Die charakteristischen Röntgenzeichen des Morbus Crohn am Magen lassen sich in ein entzündliches, nicht wesentlich stenosierendes Stadium und ein stenosierendes oder vernarbendes Stadium einteilen (141, 190). Diesen morphologischen Veränderungen stellt Cohen (83) ein funktionelles Stadium voraus. Es handelt sich dabei um vorwiegend unspezifische Veränderungen wie verzögerte Magenentleerung, Retention von Magensekret, verminderte Magenperistaltik, Magenatonie bzw. Dilatation (83). Die frühesten morphologischen Veränderungen bestehen zunächst oft ausschließlich aus einer entzündlich ödematösen Schwellung der Darmschleimhaut mit Verdickung und Vergrößerung der Schleimhautfalten bzw. einer polypoiden Wulstung der Schleimhautzeichnung (83, 190, 280). Erosionen und multiple kleine Ulcerationen kön

nen anfänglich so flach sein, daß sie dem radiologischen Nachweis entgehen (83, 190, 206, 280). Mit zunehmender Dauer der Erkrankung bilden sich longitudinale und transversale Fissuren und Ulcera, die ein irreguläres Netzwerk bilden und Inseln entzündlich geschwollener Schleimhaut umgeben und so zum Bild des Pflastersteinreliefs führen (83, 190, 280). Auch in diesem Stadium besteht eine träge Magenentleerung (190). Cohen (83) beobachtete bei allen seinen Patienten in diesem Stadium eine Abnahme der Dehnungsfähigkeit der Magenwand sowie zeitweise Kontrakturen mit geringer Stenosierung des Magenausganges (83). Im fortgeschrittenen stenotischen Stadium bildet sich eine konische, bzw. trichterförmige Einengung des Antrums und der Pars pylorica ventriculi aus (141, 190). Dabei erscheint die Schleimhaut glatt, entweder mit eingeschränkter Dehnungsfähigkeit und träg ablaufender, gelegentlich asymmetrischer Peristaltik (141) oder mit fehlender Dehnungsfähigkeit und fehlender Peristaltik (252). Wenn sich die Stenosierung vom Antrum über den Pylorus und Bulbus duodeni in die Pars horizontalis superior duodeni erstreckt, verlieren Pylorus und Bulbus duodeni ihre charakteristischen anatomischen Strukturen, und es resultiert ein einziges röhrenförmiges Gebilde, für das Nelson (391) den Begriff des 'Pseudo-post-Billroth-I-Erscheinungsbildes' geprägt hat. Er hält dieses Bild für einen sicheren Hinweis auf einen Morbus Crohn, da Magen- und Duodenalneoplasmen den Pylorus nur selten überqueren. Die Schleimhaut an beiden Enden der Läsion zeigt ein zottiges, noduläres Bild und erweckt nicht den Eindruck einer Destruktion wie bei einem Neoplasma. Gewöhnlich besteht ein glatter, aber klar erkennbarer Übergang auf die normal aussehende Magen- und Duodenalschleimhaut; beim Magen- oder Duodenal-Karzinom erscheint der Übergang jedoch abrupt (500).

4.9.2.3. Duodenum

Am Duodenum ist die Erkrankung gewöhnlich an der Pars horizontalis superior lokalisiert (19, 361, 396, 500), weniger häufig sind Pars deszendens und Pars horizontalis inferior betroffen (361, 396, 500).

Bei Erkrankung der Pars horizontalis superior duodeni besteht bei sehr vielen Patienten eine kontinuierliche Mitbeteiligung von Pylorus und Antrum (19, 83, 206, 254, 2800, 396, 500).

Im allgemeinen gleichen die röntgenologischen Befunde (siehe Tabelle 60) am Duodenum bis auf einige Ausnahmen denen, die am terminalen Ileum erhoben werden (187, 500). Frühveränderungen, wie Abstumpfung und Verdickung der Schleimhautfalten, sind für die Erkrankung weniger spezifisch als später auftretende Schleimhautveränderungen (187, 500); sie sind schwierig von einem Ödem der Duodenalschleimhaut bei peptischen Ulcerationen oder bei Pankreatitis zu unterscheiden (361). Gelegentlich kann die Schleimhaut auch nodulär oder polypoid aufgrund hyperplastischer Veränderungen aussehen (391). In vielen Fällen führen spastische Kontraktionen der Duodenalwand zu einer Engung des Lumens ohne auffallende Schleimhautveränderungen (361, 500).

Tab. 60: Röntgenologische Befunde bei Enteritis regionalis des Duodenums (nach Thompson = 500)

1. Frühveränderungen (Frühbefunde)
 - 1.1 Abstumpfung und Verdickung der Schleimhautfalten
 - 1.2 leichte Stenosierung durch spastische Kontraktionen
2. Späte Veränderungen
 - 2.1 Verlust der normalen Schleimhautstruktur
 - 2.2 Pseudodivertikel
 - 2.3 Ulcerationen - Kopfsteinpflasterrelief
 - 2.4 Stenosierung
 - 2.4.1 konzentrisch oder asymmetrisch
 - 2.4.2 Schnurzeichen bei Assoziation mit spastischen Kontraktionen
 - 2.4.3 einzelne oder multiple Strikturen
 - 2.4.4 "skip areas"
 - 2.4.5 Apex des Bulbus duodeni
 - 2.5 Pseudo post-Billroth I- Erscheinungsbild
 - 2.6 Fistelung

Diese frühen Befunde wurden in der NCCD-Studie als unspezifisch herausgestellt und bei 14% der Patienten nachgewiesen. Sie werden auf eine Neigung der Crohnschen Erkrankung zu Veränderung der Duodenalschleimhaut zurückgeführt (187). Bei 5 von 77 Patienten mit unspezifischen Duodenalschleimhautveränderungen wurde endoskopisch jedoch eindeutig eine Crohnsche Erkrankung des Duodenums nachgewiesen (187). Kürzlich konnten Ariyama, Linström und Roberts (19) bei 9 von 38 Patienten, bei denen lediglich eine Erkrankung des terminalen Ileums und/oder des Kolons bekannt war, sowohl röntgenologisch als auch endoskopisch kleine Erosionen in Magen und Duodenum nachweisen. Die Untersucher ordneten diese Befunde einem frühen, asymptomatischen Stadium der Crohnschen Erkrankung von Magen und Duodenum zu. Dagegen spricht jedoch die ungewöhnliche Häufigkeit (22%), was mit einem zeitlich vorübergehenden Phänomen zu vereinbaren wäre.

Mit dem Fortschreiten der Erkrankung nimmt die Verdickung der Schleimhautfalten zu, sie werden unregelmäßig, es kommt zu einem Verlust der normalen Schleimhautstruktur (500). Kleine Krypten oder Aussackungen finden sich häufig in Arealen mit stark verdickten Schleimhautfalten (391); sie werden wahrscheinlich durch Ulcerationen verursacht (500). Zeigen die angrenzenden Darmsegmente eine stärkere Stenosierung oder finden sich zwischen kurzen, stenosierten Darmabschnitten relativ normale Schleimhautbezirke, so kann das Bild einer Pseudodivertikulose entstehen (154, 361, 500).

Das typische Kopfsteinpflasterrelief, das durch längs- und querverlaufende Ulcerationen in einem Schleimhautareal mit verdickten Falten verursacht wird, ist bei Erkrankung des Duodenums seltener anzutreffen als bei Erkrankung von Ileum oder Kolon (500). Aber nicht jedes Ulcus im Magen oder Duodenum bei Patienten mit einer Enteritis regionalis des Dünn- oder Dickdarms ist Symptom einer Mitbeteiligung von Magen oder Duodenum. Fielding und Cooke (156) konnten zeigen, daß die Häufigkeit eines peptischen Ulcus bei Patienten mit Morbus Crohn erhöht ist. Dies konnte jedoch von den anderen Untersuchern nicht bestätigt werden (209,

500, 524).

Die verdickten Schleimhautfalten können das Duodenallumen zunehmend obliterieren, die Duodenalwand selbst wird rigide steif, die Schleimhautkonturen glätten sich (500). Stenosierungen können sich asymmetrisch (154) oder konisch nach einem Ende hin zunehmend (500) ausbilden. Treten bei einem bereits stenosierten Darmsegment zusätzlich spastische Kontraktionen auf, so ist röntgenologisch das charakteristische Schnurzeichen nachzuweisen (361, 500). Meistens ist ein längeres Duodenalsegment von der Stenosierung betroffen, kurze Strikturen sind eher ungewöhnlich (361).

Letztere können multipel am Duodenum vorkommen, wobei die dazwischen liegenden Schleimhautbezirke makroskopisch normal erscheinen (skip areas) (391), regelmäßige Dilatationen zeigen oder den Aspekt von Pseudodivertikeln bieten (154). Bei späterer Mitbeteiligung des Magens können zunächst häufig der apikale Teil des Bulbus duodeni und die angrenzende Pars horizontalis superior radiologisch nachweisbare Veränderungen zeigen (500). Typisch ist nach Nelson (391) eine glatte, trichterförmige Schrumpfung des apikalen Anteiles des Bulbus duodeni, die ohne Schwierigkeiten von der unregelmäßigen, narbigen Deformierung des Bulbus duodeni aufgrund eines peptischen Ulcus abzugrenzen ist. Stenosierungen sind häufige Veränderungen bei einer Crohn'schen Erkrankung des Duodenums (361), selten ist jedoch ein vollständiger Verschuß des Duodenallumens (391). 8% der Patienten der NCCDS zeigten diese für eine Erkrankung des Duodenums typischen radiologischen Befunde (187).

4.9.2.4. Dünndarm

Marshak und Lindner (337), die auf die Ähnlichkeit der röntgenologischen Befunde an verschiedenen Abschnitten des Gastrointestinaltraktes hinweisen, unterscheiden auch am Dünndarm eine frühe nicht-stenosierende und eine späte stenosierende Verlaufsform der Erkrankung. Frühveränderungen zeigen sich in Abstumpfung und Verdickung der Schleimhautfalten, die dabei geschlängelt oder gestreckt verlaufen können. Die Schleimhautfalten erscheinen unregelmäßig und

teilweise verschmolzen (126, 338), häufig zeigen sich auch grobe polypoide Schleimhautformationen (387).

Sellink (463) hält diese röntgenologisch nachweisbaren Befunde, die durch Ödematisierung der Schleimhaut entstehen, für die am frühesten nachweisbaren Veränderungen bei Morbus Crohn. Er beobachtete, daß die ödematisierten Schleimhautfalten im distalen Ileum eher längs, proximal davon eher zirkulär verlaufen (463). Ekberg und Lindström (126), die bei 20 Crohn-Patienten die Ergebnisse präoperativ durchgeführter Doppelkontrastuntersuchungen des Dünndarms mit den postoperativ erhobenen makroskopischen Befunden resezierter Darmabschnitte verglichen, fanden in 18 von 20 Fällen mit makroskopisch eindeutigem Schleimhautödem röntgenologisch entsprechende Veränderungen. Trotzdem weisen sie darauf hin, daß es schwierig ist, geringe Deformationen der Schleimhaut aufgrund eines Ödems von Schleimhautvariationen ohne Krankheitswert zu unterscheiden.

Andere Untersucher betonen die Bedeutung aphthoider Ulcerationen als frühes diagnostisches Kriterium bei Erkrankung des Dünndarmes (126, 127). Aphthoide Läsionen stellen sich als kleine, flache Ulcerationen mit einem Durchmesser von 1 - 2 mm dar; oft sind sie von einem schmalen Wall umgeben (127). Am besten zeigen sie sich bei entfalteter Darmwand; während peristaltischer Kontraktionen der Darmwand kann die Schleimhaut normal erscheinen, oder es finden sich kleine Kontrastmittelaussparungen (127). Am häufigsten werden aphthoide Ulcerationen in der Nähe röntgenologisch ausgeprägter Befunde oder auf Kerckringschen Falten angetroffen (126, 127). Häufig sind sie auch erste Anzeichen eines Rezidivs nach Darmresektion (127). Pathologisch-anatomisch scheint der röntgenologisch erhobene Befund aphthoider Ulcerationen den von Morson beschriebenen Frühveränderungen zu entsprechen (126, 127, 379), der Ulcerationen über vergrößerten Lymphfollikeln beschrieb. Der röntgenologische Nachweis kleiner Knötchen in der Nähe aphthoider Läsionen könnte frühe präulcerative Veränderungen vermuten lassen (127, 463). Die von Ekberg und Lindström untersuchten Resektionspräparate zeigten in 14 Fällen aphthoide Ulcerationen, röntgenologisch konnten sie

jedoch nur in 8 Fällen nachgewiesen werden. Möglicherweise sind sie häufig zu klein oder zu flach, um Kontrastmittel in radiologisch faßbarer Menge aufnehmen zu können (126). Die beschriebenen Frühveränderungen sind häufige Befunde bei der Enteritis regionalis des Dünndarmes; sie sind jedoch unspezifisch und werden z.B. bei Ischämie der Darmwand, bei Periarteriitis nodosa, nach Schleimhautblutungen bei Antikoagulantienüberdosierung und bei Yersinia-Infektionen angetroffen (127, 463). Es besteht deshalb ein hohes Risiko, allein aufgrund dieser Schleimhautveränderungen eine falsch positive Diagnose 'Morbus Crohn des Dünndarmes' zu stellen (76, 126).

Bei Zunahme der Ulcerationen entstehen charakteristische Veränderungen. Bei Kombination von längs- und querverlaufenden Ulcerationen mit ödematösen längs- und querverlaufenden Schleimhautfalten kann das charakteristische Pflastersteinrelief entstehen (337, 463). Bei Fortschreiten der Ulceration wird das Pflastersteinrelief ersetzt durch ein unregelmäßiges Netzwerk von Bariumanreicherungen (338). Gelegentlich sind auch am Dünndarm Pseudodivertikel nachzuweisen, die wahrscheinlich durch eine asymmetrische Erkrankung der Darmwand bedingt sind; Ulcerationen führen zu einseitigen spastischen Kontraktionen der Darmwand, während die gegenüberliegende Darmwand mehr oder weniger ausgeprägte Faltenbildungen zeigt (338). Die Konturen der erkrankten Darmabschnitte erscheinen verschleiert. Entzündungen und Ulcerationen führen zu verstärkter Sekretion in die Darmlumina, so daß das Kontrastmittel verdünnt wird und an der Darmwand nicht haftet. Folge sind Unregelmäßigkeiten und Schummerung des Schleimhautbeschlages (338, 387). Bereits während des Auftretens von Frühveränderungen kann das Darmlumen durch Schleimhautödem und spastische Kontraktionen aufgrund entzündlicher Veränderungen in unterschiedlichem Ausmaß eingeengt erscheinen (338, 387). Ausgeprägte spastische Kontraktionen bedingen das beinahe pathognomonische Schnurzeichen, das am häufigsten am terminalen Ileum nachzuweisen ist und sich röntgenologisch als dünner, linearer Kontrastmittelschatten darstellt (338). Mit dem Fortschreiten der Erkrankung geht die Dehnungsfähigkeit

Darmwand verloren, die erkrankten Darmsegmente erscheinen gestreckt und rigide, glatt begrenzt ohne Strukturierung der Schleimhaut (337). Häufig scheinen die Darmschlingen auch einen extraintestinal im Abdomen gelegenen Tumor zu umgeben; Ursachen des Tumors sind gelegentlich Abszesse, häufiger aber induriertes Mesenterium, verdicktes mesenteriales Fettgewebe oder vergrößerte Lymphknoten (337, 391). Durch die gleichen Prozesse können Dünndarmschlingen auch voneinander getrennt erscheinen (391).

Charakteristisch ist auch das segmentale Auftreten der pathologischen Erscheinungen (skip lesions), d.h. erkrankte Darmabschnitte liegen zwischen makroskopisch unveränderten Darmsegmenten. Die Länge der erkrankten bzw. nicht-veränderten Segmente ist sehr variabel, der Übergang abrupt (338). Gelegentlich können auch Darmschlingen, die erkrankten Darmsegmenten anliegen, röntgenologisch entzündliche Reizerscheinungen zeigen, wobei eine Ausdehnung der Erkrankung auf diese Segmente nur durch Verlaufskontrollen ausgeschlossen werden kann (337).

Die nicht-stenotische Verlaufsform geht nach Beobachtungen von Marshak in vielen Fällen in die stenotische Verlaufsform über (338). Bei der stenotischen Verlaufsform der Erkrankung zeigen die starren und gestreckten Darmabschnitte aufgrund fibrotischer Prozesse in der Darmwand eine zunehmende Einengung. Die Stenosierung kann sich über 1 - 2 cm oder über längere Darmsegmente erstrecken (338). Trotz beträchtlicher Fibrosierung der Darmwand ist eine Zunahme der Stenosierung aufgrund spastischer Kontraktionen der Darmwand möglich. Die Wand des stenosierten Abschnittes erscheint glatt und starr, das Lumen konzentrisch (337). Bei ausgeprägter Stenosierung kann es zu Erweiterung proximal gelegener Darmschlingen kommen, wobei sich in den erweiterten Darmabschnitten häufig Enterolithen bilden können (338, 391).

Hinsichtlich der Verteilung röntgenologischer Charakteristika beobachteten Marshak und Lindner am Dünndarm einige Unterschiede. Ausgeprägte Ulcerationen, Abszesse, Trennung von Darmschlingen sind häufiger am terminalen Ileum nachzuweisen als am Jejunum. An diesem Darmabschnitt finden sich

häufiger prästenotisch stark dilatierte Darmschlingen, selten ausgeprägte Ulcerationen und Fistelbildungen (338).

Differentialdiagnostisch müssen nach den röntgenologischen Befunden am Dünndarm folgende Krankheiten abgegrenzt werden: Lymphosarkom, M.Hodgkin, subakuter Darminfarkt, Pseudotuberkulose, Darm-Tuberkulose, Karzinome, Strahlenenteritis und Karzinoid-Tumoren (337, 387).

4.9.2.5. Kolon

Bei der Colitis sind die röntgenologischen Befunde ebenso wie am übrigen Gastrointestinal-Trakt abhängig vom Stadium der Erkrankung. Frühe, eng begrenzte Schleimhautveränderungen können sich als kleine (1,0 - 1,5cm im Durchmesser) exzentrisch gelegene, noduläre Konturdefekte sowohl beim Kontrasteinlauf als auch in Doppelkontrasttechnik darstellen (251, 303, 338). Ettinger (131), der diese Veränderungen zuerst beschrieb, bezeichnete sie als fokale granulomatöse Colitis. Unregelmäßigkeiten an der Oberfläche dieser Konturdefekte lassen auf kleine Ulcerationen schließen (251, 338). Diese aphthoiden Ulcera können einzeln oder multipel vorkommen, orthograd getroffen werden oder randständig liegen (127, 338). Gelegentlich sind sie von einem ödematösen Wall umgeben und können, wenn sie randständig liegen, Spiculae gleichen (337, 474). Obwohl aphthoide Ulcerationen häufig nur schwer nachgewiesen werden können, lassen eine auffallende Versteifung oder Streckung eines Darmsegmentes oder der Nachweis von Pseudodivertikeln auf ihre Anwesenheit schließen (338).

Zunehmende Ödematisierung der Schleimhaut führt zu Verdickung der Haustren, das normale Faltenrelief wird durch granuläre und noduläre Strukturen ersetzt (387). Die Konturen erscheinen unregelmäßig mit verschwommenen Rändern, die sich jedoch deutlicher darstellen als am Dünndarm, da die Kolonwand mit nur wenig Sekret belegt ist (338, 387).

Charakteristisch für das Fortschreiten der Krankheit am Kolon sind längsverlaufende Ulcerationen, die sich aus aphthoiden Frühveränderungen entwickeln. Sind die Ulcera

tionen randständig angeordnet, so können sie als Spiculae erscheinen (338, 362, 387). Gelegentlich besitzen sie auch 'Kragenknopf-Form' (127). Bilden sich zusätzlich querverlaufende Fissuren aus, so entsteht auch am Kolon das charakteristische Bild des Pflastersteinreliefs (337, 474).

In der NCCD-Studie konnten bei 12% der Patienten mit Kolonerkrankung Pseudopolypen diagnostiziert werden (187). Pseudopolypen sind regenerative Phänomene, die durch hyperplastische Proliferation ödematisierter Kolonschleimhaut um einen Kern aus Granulations- oder Bindegewebe entstehen. Die Kolonschleimhaut bildet dabei Inseln innerhalb ulcerierter Bezirke (43). Diese Pseudopolypen, die gewöhnlich einen Durchmesser von weniger als 1,5 cm aufweisen, können sowohl bei Colitis ulcerosa als auch bei Colitis granulomatosa vorkommen (341). Im Kolonkontrasteinlauf zeigen sich Pseudopolypen als diskrete kleine Schleimhautknötchen. Sie treten gewöhnlich verstreut oder auch in Haufen in den erkrankten Segmenten auf (43).

In späteren Stadien der Erkrankung bilden sich aufgrund fibrotischer Prozesse in der Darmwand Strikturen oder unregelmäßig konfigurierte, stenosierte Darmsegmente aus (127, 337). Dabei kann der erkrankte Darmabschnitt verkürzt erscheinen (127). Gelegentlich kann sich die Erkrankung des Kolons auch als singuläre Striktur darstellen (338). Die Frühveränderungen und spät auftretenden Veränderungen können diffus über den Darm verteilt sein, auf einen kurzen Darmabschnitt beschränkt sein oder auch segmental in Form von 'skip lesions' auftreten, d.h. makroskopisch normal aussehende Darmabschnitte wechseln mit erkrankten Darmsegmenten (127, 169, 337, 474). Ein röntgenologischer Befund von großer Bedeutung ist das asymmetrische Auftreten der beschriebenen pathologischen Erscheinungen am Kolon. Beispielsweise kann eine Darmseite Konturdefekte oder Ulcerationen aufweisen, während die andere Seite völlig normal aussehen kann (127, 471, 474).

Tabelle 61 zeigt zusammenfassend die Häufigkeit der beschriebenen röntgenologischen Befunde am Gastrointestinaltrakt in der NCCD-Studie (187).

Tab. 61: Röntgenologische Kennzeichen des Morbus Crohn
bei 417 Patienten

Dünndarm	%	Dickdarm	%
noduläre Wandkontur	60	glatte noduläre Wandkontur	
diffuse Einengung des Darmlumens	57	Asymmetrie der Erkrankung	
Schleimhautrisse, Ausbuchtungen (Sinus)	54	flache Ulcerationen	
längsverlaufende Ulcerationen	49	Verlust der Haustren	
Trennung der Darmschlingen	46	Ausbuchtungen, Risse in der Schleimhaut	
Asymmetrie der Erkrankung	35	längsverlaufende Ulcerationen	
regelmäßige Verdickung der Schleimhautfalten	28	diffuse Einengung des Darmlumens	
Tu außerhalb des Darmes gelegen	24	Rektumbeteiligung	
Striktur	21	Verdickung der Schleimhautfalten	
Skip areas	12	Skip areas	
Fisteln (entero-enteral)	12	Kopfsteinplasterrelief	
asymmetrischer Befall des Duodenums	10	Pseudopolypen	
Fistel (Ileocaecalclappe)	7	Fistel	
Verengung oder Striktur des Duodenums	5	Striktur	
Ulcerationen im Duodenum	2	Kragenknopfulcera	

4.9.2.6. Eigene Ergebnisse

Die Befunde röntgenologischer Magen-Dünndarmuntersuchungen liegen bei 38 Patienten vor, die Befunde von Kontrasteinläufen des Kolons bei 30 Patienten. Unauffällig waren die Befunde der Magen-Dünndarm-Passage in 11 Fällen. Hierbei sind 5 Patienten mit unauffälligem Röntgenbefund nach Darmresektionen miteingerechnet. Normalbefunde zeigten die Kontrastmitteluntersuchungen des Dickdarmes bei 10 Patienten, wobei hierin 4 Normalbefunde von postoperativ durchgeführten Rezidivkontrollen enthalten sind.

Tabelle 62 zeigt in einer Zusammenstellung die pathologischen Röntgenbefunde bei 32 untersuchten Patienten.

Tab. 62: Zusammenstellung röntgenologisch erhobener Befunde bei 32 Patienten mit Morbus Crohn

Dünndarm 27 Patienten (100%)		Dickdarm 20 Patienten (100%)	
Konturausfransungen	15 (55,5%)	Konturausfransungen	12 (60 %)
Reliefzerstörungen		Reliefzerstörungen	
pelottierte Aussparungen des Schleimhautreliefs		pelottierte Aussparungen des Schleimhautreliefs	
diffuse Einengung des Darmlumens	14 (51,9%)	diffuse Einengung des Darmlumens	10 (50 %)
Pflastersteinrelief	11 (40,7%)	Pseudopolypen	9 (45 %)
Asymmetrie der Erkrankung	7 (25,9%)	Striktur	9 (45 %)
Fissuren, Ulcera	7 (25,9%)	Fissuren, Ulcera	8 (40 %)
Pseudopolypen	5 (18,5%)	Pflastersteinrelief	8 (40 %)
Striktur	4 (14,8%)	Vergrößerung des Faltenreliefs	8 (40 %)
Spiculae	4 (14,8%)	Spiculae	7 (35 %)
Vergrößerung des Faltenreliefs	4 (14,8%)	Asymmetrie der Erkrankung	6 (30 %)
Fisteln (entero-enteral)	2 (7,4%)	Fisteln (entero-enteral)	4 (20 %)
Skip lesions	2 (7,4%)	Skip lesions	4 (20 %)
		Divertikel	2 (10 %)

4.9.3. Endoskopische Befunde

Der makroskopische Aspekt der Crohnschen Erkrankung von Magen, Duodenum und Kolon bietet ein zwar unspezifisches, jedoch weitgehend charakteristisches Bild, das es erlaubt diese Erkrankung in einem sehr hohen Prozentsatz von anderen Erkrankungen des Magen- Darm- Traktes abzugrenzen (30, 171, 172, 184, 329, 514).

4.9.3.1. Magen und Duodenum

Die endoskopisch sichtbaren Crohn-typischen Läsionen sind am Magen auf das Antrum und den Pylorus beschränkt (vgl. 4.13.2.2.); bei Erkrankung des Duodenums sind die Veränderungen an der Pars horizontalis superior und der Pars descendens nachweisbar, wenn der Magen sich makroskopisch unauffällig darstellt; ein Befall des Bulbus duodeni kommt nur bei gleichzeitiger Magenerkrankung vor (125, 171, 329). Tabelle 63 zeigt die bei der Crohnschen Erkrankung im oberen Gastrointestinaltrakt anzutreffenden Befunde (nach 93 und 108).

Tab. 63: Endoskopische Befunde bei Erkrankung von Magen und Duodenum

- multiple aphthoide Ulcerationen und/oder längsverlaufende Ulcerationen
- Verdickung der Antrumfalten
- Pflastersteinrelief der Schleimhaut
- Einengung des Antrums mit Abnahme der Peristaltik
- Strikturen und Ulcera im Duodenum

Die Häufigkeit einer Mitbeteiligung von Magen und/oder Duodenum wird in der Literatur mit 1,6 - 8% der Fälle angegeben (154, 187, 190, 257, 391, 396, 500). Diese Angaben beziehen sich jedoch in der Regel auf ausgewählte Patienten mit ausgeprägten morphologischen Veränderungen, die klinisch meist die Symptome einer Obstruktion boten.

Nach verschiedenen Untersuchungen (33, 124, 125) in denen Patienten mit Erkrankung des terminalen Ileums und/oder Kolons ohne wesentliche Oberbauchsymptomatik routinemäßig gastroskopiert wurden, scheint eine Erkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes wesentlich häufiger vorzukommen, als bisher angenommen. In einem hohen Prozentsatz fanden sich im Magen und/oder Duodenum von der Norm abweichende Befunde in Form von fleckförmigen Rötungen, granulär aussehender Schleimhaut, Erosionen und vergrößerten Schleimhautfalten. Dabei können in vielen Fällen auch Crohn-typische Granulome nachgewiesen werden, auch ohne entsprechende klinische, röntgenologische oder endoskopische Hinweise (33, 124, 125).

4.9.3.2. Kolon

Das koloskopische Bild der Colitis granulomatosa ist abhängig vom Stadium der Erkrankung. Charakteristisch sind für das Frühstadium umschriebene hyperämische Schleimhautbezirke und rundliche oder ovale aphthoide Ulcerationen mit einem Durchmesser von 1 bis 5 mm (172, 355). Die Ulcera sind gewöhnlich flach, von grauem Schorf bedeckt und weisen einen schmalen rötlichen Saum auf (30, 521). Die Ränder können aufgrund eines begleitenden Schleimhautödems gering angehoben erscheinen (506). Aphthoide Ulcerationen können isoliert oder in Haufen vorkommen (506, 521). Daneben finden sich auch häufig weniger spezifische Veränderungen wie leichte Kongestion oder Veränderungen des Gefäßmusters der Schleimhaut, gelegentliche Petechien und geringes Schleimhautödem (111).

In einem zweiten Stadium finden sich ausgedehnte Ulcerationen, die beträchtlich in Form und Größe variieren können (506). In der Regel sind sie längsverlaufend, oft geschlängelt, mehrere Zentimeter lang und nur einige Millimeter breit (30). Die Ränder sind scharf begrenzt, nicht oder nur wenig angehoben, der Ulcusgrund grau belegt (355, 506). Die Ulcera sind in der Regel von einem eitrig entzündlich geröteten Rand umgeben (521). Gleichzeitig kann sich aufgrund einer zunehmenden Ödematisierung der Schleimhaut

das charakteristische Pflastersteinrelief ausbilden (172, 341). Die Schleimhaut zeigt im Vergleich zur Colitis ulcerosa nur eine geringe Vulnerabilität (172). Fissuren, die ein röntgenologisch bedeutsames Kennzeichen darstellen, sind koloskopisch schwieriger zu sehen (521).

In einem Spätstadium gewinnt die Schleimhaut ein dunkelrotes, noduläres Aussehen; breit aufsitzende Pseudopolypen mit einer Länge von 1 bis 1,5 cm und glatter violetter Oberfläche treten auf (30, 506). Die Haustrierungen erscheinen verdickt und abgeflacht, sie können auch vollständig verschwunden sein (506). Da die entzündlichen Veränderungen beim Morbus Crohn die tieferen Darmschichten einbeziehen, zeigen sich hier im Spätstadium narbige Verziehungen und Deformationen des Lumens (172). Die Dehnungsfähigkeit der Wand ist herabgesetzt, Stenosierungen wechselnden Ausmaßes treten auf (30, 506). Durch flächenhafte, gleichmäßige narbige Schrumpfung tieferer Darmabschnitte wölbt sich die Schleimhaut in zahlreichen Arealen polsterartig in das Lumen vor. Das im floriden Stadium durch ein Ödem hervorgerufene Pflastersteinrelief bleibt weiterhin nachweisbar (341).

Verlaufskontrollen zeigen eine Abfolge über Stadien; an hyperämischen Bezirken bilden sich nach ca. 2 Monaten aphthoide Ulcerationen aus, nach einem Jahr ausgedehnte Ulcerationen und nach 2 Jahren Pflastersteinrelief und eine beginnende Stenosierung (30). Ein weiteres Charakteristikum der Colitis granulomatosa ist die diskontinuierliche Verteilung der Crohn-typischen Läsionen (341, 355). Tabelle 64 zeigt zusammenfassend die koloskopischen Befunde bei der Colitis granulomatosa.

Tab. 64: Koloskopische Befunde bei Colitis granulomatosa

- | | |
|----------------------|--|
| 1. Frühstadium: | aphthoide Läsionen
fleckförmige Rötung
selten Kontaktblutung |
| 2. Florides Stadium: | solitäre Ulcera
Fissuren
Fisteln
Pflastersteinrelief
geringe Sekretion |
| 3. Spätstadium: | Wandstarre
Narbenbildung
Deformation
Pflastersteinrelief
Stenosierung |
| 4. Ausbreitung: | diskontinuierlich
exzentrisch
analwärts |
-

4.9.3.3. Eigene Ergebnisse

Endoskopische Kolonuntersuchungen wurden bei 37 Patienten durchgeführt, darunter bei 5 Patienten mit vorangegangener Darmresektionen. In sieben Fällen erschien makroskopisch Darmschleimhaut unauffällig, darunter bei einem Patienten mit vorausgegangener Darmresektion.

Die Tabelle 65 zeigt in einer Zusammenstellung die endoskopisch erhobenen Befunde bei 30 Crohn-Patienten. Bei der Diagnostik von Frührezidiven ist die endoskopische Untersuchung der Röntgenuntersuchung überlegen. In vier Fällen fanden sich endoskopisch im Bereich der Anastomose aphtho Ulcerationen bzw. flache Ulcerationen, die bei ebenfalls durchgeführten Kontrastmitteluntersuchungen nicht zu erkennen waren.

Tab. 65: Zusammenstellung koloskopischer Befunde bei
30 Crohn-Patienten

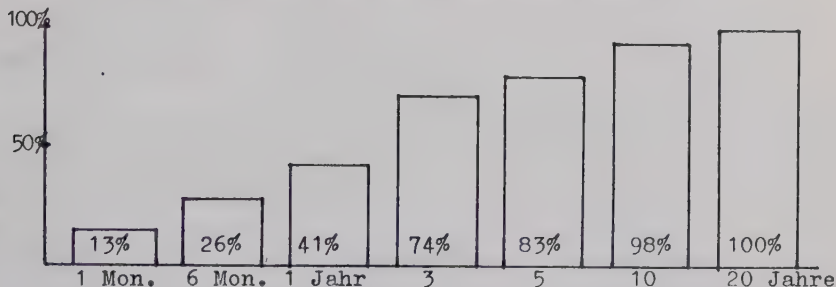
Ulcera	26 (86,7%)
verdickte ödematöse Schleimhaut	18 (60 %)
fleckförmige entzündliche Rötung	16 (53,3%)
Pseudopolypen	13 (43,3%)
Aphthen	9 (30 %)
Skip lesions	7 (23,3%)
Fissuren	6 (20 %)
Pflastersteinrelief	3 (10 %)
Kontaktblutung	2 (6,7%)
Fistel	2 (6,7%)
Engstellung	7 (23,3%)
Stenosierung	4 (13,3%)

4.10. Der Weg zur Diagnose des Morbus Crohn

4.10.1. Dauer bis zur Diagnosestellung

Das Zeitintervall vom Beginn der Symptomatik bis zur Diagnosestellung betrug im Durchschnitt 35 Monate bei einer Variation von einer Woche bis 20 Jahre. 13% der Diagnosen wurden innerhalb eines Monats gestellt, häufig anlässlich eines operativen Eingriffes wegen Verdacht auf akute Appendizitis. 26% der Fälle wurden innerhalb von 6 Monaten diagnostiziert, 41% innerhalb eines Jahres. Bei einer Patientin wurde die Diagnose nach 20 Jahren gestellt (Figur 9).

Fig. 9: Zeitintervalle bis zur Diagnosestellung



Patienten mit sehr langem Zeitintervall zwischen Symptombeginn und Diagnosestellung liefen in der Regel unter der Diagnose 'Colitis ulcerosa'. Dies könnte die Frage aufwerfen, ob ein Übergang einer Colitis ulcerosa in einen Morbus Crohn möglich ist.

Wie Tabelle 66 zeigt, besteht kein wesentlicher Unterschied hinsichtlich des Zeitintervalles in Bezug auf die Lokalisation der Erkrankung. Unterschiede finden sich jedoch hinsichtlich des Geschlechtes; im Durchschnitt wurde die Erkrankung bei Frauen 10 Monate früher diagnostiziert als bei Männern. Dieser Unterschied ist jedoch im wesentlichen auf die raschere Diagnose der Erkrankung bei gemeinsamen Befall von Dünn- und Dickdarm zurückzuführen.

Tab. 66: Zeitintervall : Beginn der Symptomatik -
Diagnosestellung

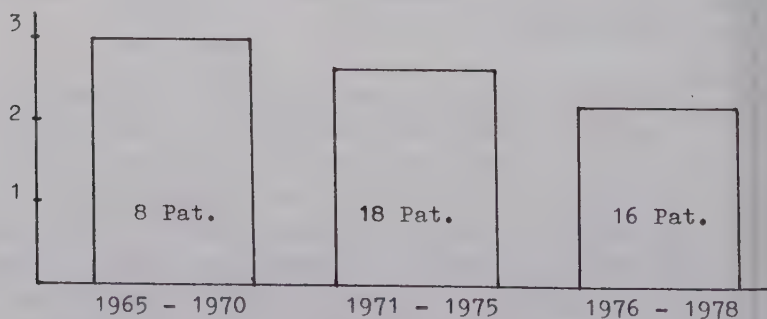
Lokalisation	männliche Patienten	weibliche Patienten	Durchschnittsintervall
Dünndarm	33 Monate	34 Monate	34,1 Monate
Dünndarm und Dickdarm	43 Monate	21 Monate	33,4 Monate
Dickdarm	38 Monate	35 Monate	37,4 Monate
Kollektiv	41 Monate	31 Monate	35 Monate

Während bei alleiniger Erkrankung des Dünn- und des Dickdarmes keine wesentlichen Unterschiede bestanden, wurde die Diagnose bei gemeinsamen Dick- und Dünndarmbefall bei Frauen im Durchschnitt 21 Monate, bei Männern 43 Monate nach Erkrankungsbeginn gestellt.

Eine Abhängigkeit des Zeitintervalles vom Alter der Patienten bei Erkrankungsbeginn war in unserem Patientengut nicht zu beobachten. Dagegen nahm die durchschnittliche Dauer der Symptomatik bis zur Diagnosestellung während des Beobachtungszeitraumes von 3,0 Jahren (1965 - 1970) auf 2,6 Jahre (1976 - 1978) hin ab (Figur 10).

Fig. 10: Zeitdauer bis zur Diagnosestellung in Abhängigkeit vom Beobachtungszeitraum

Jahre



In der Literatur schwanken die Angaben für die durchschnittlichen Zeitintervalle zwischen Beginn der Symptomatik und Zeitpunkt der Diagnosestellung zwischen 28 und 40 Monaten (52, 236, 438), wobei Bandbreiten bis zu 25 Jahren beschrieben wurden (236, 350). Dabei scheint das Zeitintervall in den letzten Jahren abzunehmen (52). Farmer (145) fand bei den in den Jahren 1966 - 1969 untersuchten 615 Patienten noch ein durchschnittliches Intervall von 60 Monaten. Er beobachtete ebenfalls keine Unterschiede hinsichtlich der Lokalisation der Erkrankung. Angaben über Geschlechtsunterschiede finden sich in der Literatur nicht.

4.10.2. Ort der Diagnosestellung

52,1% der Diagnose 'Morbus Crohn' wurden in Universitätskliniken gestellt, 43,5% an Stadt- und Kreiskrankenhäusern und nur 2,2% bei niedergelassenen Ärzten. Bei 16 Patienten (30,4%) wurde die Diagnose intraoperativ in chirurgischen Abteilungen von Universitätskliniken oder anderen Krankenhäusern gestellt (Tabelle 67).

Tab. 67: Ort der Diagnosestellung

Universität		Krankenhaus		niedergelassene
med.	chir.	med.	chir.	Ärzte
39,1 %	13,0 %	17,4 %	26,1 %	2,2 %

Nach der Diagnosestellung wurden 17,4% der Patienten durch Praktische Ärzte, 37,8% der Patienten durch Ärzte für Allgemeinmedizin und 43,5% durch Ärzte für Innere Medizin betreut.

4.10.3. Häufigkeit und Art der Fehldiagnosen

Wie in dem Abschnitt 4.4. dargestellt, kann die Crohnsche Erkrankung eine vielfältige und vieldeutige Symptomatik bieten, wodurch die Diagnose erschwert wird. Besondere Probleme kann es bereiten, wenn intestinale Symptome fehlen und unspezifische Beschwerden wie Fieber, Gewichtsverlust oder systemische Manifestation vorherrschen (139, 140, 185, 214, 343). Aber selbst die führenden intestinalen Symptome beim Morbus Crohn wie Durchfälle und abdominelle Schmerzen kommen auch bei vielen anderen Erkrankungen vor (185). Fehltritte sind deshalb leicht möglich (113).

Bei unseren Patienten wurden initial 109 Fehldiagnosen gestellt (Tabelle 68), die Zahl der Fehldiagnosen lag durchschnittlich bei 2,4 pro Patient. Die Anzahl der Fehldiagnosen war nicht abhängig von der Lokalisation und Ausdehnung der Erkrankung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung. Auffallend war jedoch, daß die Zahl der Fehldiagnosen bei weiblichen Patienten mit 2,0 pro Patient niedriger war als bei männlichen Patienten (2,8 Fehldiagnosen pro Patient). Initial wurde bei keinem unserer Patienten die richtige Diagnose gestellt.

Die häufigste Fehldiagnose ist mit 21,1% auch in unserem Patientengut die Colitis ulcerosa (113, 143, 313, 322, 480). Differentialdiagnostische Schwierigkeiten gegenüber einer Divertikulitis (113, 313, 452) oder einem Kolonkarzinom haben sich bei uns nicht ergeben (113, 139, 482).

27 Patienten wurden vor der Erstellung der Diagnose mit einer Häufigkeit von 2,0 Operationen pro Patient operiert. Insgesamt wurden 18 Fistel- und Abszeßoperationen sowie 37 Laparotomien durchgeführt. Bei 16 Patienten führte die Operation zur richtigen Diagnose (Tab. 69). Die Liste der in unserem Krankengut erstellten Fehldiagnosen ist identisch mit der von Dyer und Dawson (113) sowie der von Fahländer und Shalev (137).

Operative Eingriffe waren bei Patienten mit Dünndarmbeteiligung wesentlich häufiger (65,6% = 21/32 Patienten) als bei alleiniger Erkrankung des Kolons zum Zeitpunkt der

Diagnosestellung (42,8% = 6/14 Patienten). Daraus ist zu schließen, daß eine Dünndarmerkrankung zwar nicht zu einer höheren Rate von Fehldiagnosen führt als eine alleinige Dickdarmerkrankung, daß jedoch die diagnostischen Fehlurteile häufiger zu operativen Konsequenzen führen.

Tab. 68: Fehldiagnosen bei 46 Patienten mit Morbus Crohn

Dickdarmerkrankungen	38	Colitis ulcerosa	23
		Analerkrankung	8
		(Fistel, Abszeß)	
		unspezifische Colitis	4
		Proktitis	2
		Darmblutung	1
Appendizitis	18		
Erkrankungen des oberen Gastrointestinaltraktes	15	Gastritis	8
		Pankreatitis	3
		Ulcus ventriculi	2
		Ulcus duodeni	1
		Cholezystitis	1
Dünndarmerkrankungen	19	unspez. Enteritis	10
		(Sub-) Ileus	5
		Dünndarmfistel	3
		(nach KE)	
		Sprue	1
Infektiöse Darmerkrankungen	4	Abdominal-Tb	3
		Salmonellose	1
Gynäkolog. Erkrankung	1	Adnexitis	1
Funktionelle Erkrankungen	4	Colon irritabile	3
		funktionelle Magenbeschwerden	1
Sonstige Erkrankungen	6	Hyperthyreose	2
		abdominelle Neuropathie	1
		Eiweißmangelsyndrom bei unspezifischer Diarrhoe	1
		Polyarthrititis	1
		Arthritis	1
keine feste Diagnose	4	unklare Oberbauchschmerzen	1
		Verwachsungsbeschwerden	1
		Enteropathie	1
		Darmvergiftung	1

Tab. 69: Operationen (insgesamt 55) bei 27 Patienten vor
der Diagnosestellung Morbus Crohn

Operationen	Anzahl	Präoperative Diagnose
Anal fistel	11	
Analabszeß	4	
Bauchfistel, Bauchdeckenabszeß	3	
Laparotomien ohne Resektion	6	Bauchfistel (3) Magenperforation (1) Abdominalabszeß (1) Peritonitis (1)
Laparotomien mit Resektion:		
Appendektomien	19	Appendizitis (12)
Darmresektionen	12	(Sub-)Ileus (4) Bauchfistel (4) Ileocaecaltumor (1) Abdominalabszeß (1) Darmverengung (2)

Die Unterschiede sind dabei vor allem durch eine höhere Appendektomierate bei Patienten mit Dünndarmerkrankung (46,1%) im Vergleich zu Patienten mit alleiniger Dickdarmerkrankung (28,5%) erklärbar. Die Angaben über Appendektomie bei Crohn-Patienten schwanken in der Literatur zwischen 25% und 50% (90, 98, 438).

4.10.4. Diagnosestellung und diagnostische Wertigkeit von Endoskopie und Radiologie

Da die klinische Symptomatik zu Beginn der Erkrankung häufig atypisch erscheint und sich im weiteren Verlauf komplex und variabel darstellen kann, ist die Diagnostik auf die Kombination mehrerer diagnostischer Verfahren angewiesen. Im Einzelfall erlaubt nur die sorgfältige Konfrontation der klinischen Befunde mit pathologisch-anatomischen, radiologischen und endoskopischen Befunden eine Erkrankung als Morbus Crohn zu klassifizieren. Tabelle 70 zeigt, inwieweit Klinik und andere diagnostische Maßnahmen an unserem Patientengut zur Diagnose der Crohnschen Krankheit beigetragen haben.

Dabei wurden die klinischen und radiologischen Befunde nach den Kriterien der Crohn-Studie gewertet. Die endoskopische Diagnose der Crohnschen Krankheit erfolgte nach allgemein anerkannten Grundsätzen (30, 92, 172, 329, 355, 506, 514).

Tab. 70: Diagnostische Befunde bei 46 Crohn-Patienten

Lokalisation	klinisch	pathol.-anatom.		radiolog.	endoskop.
		makrosk.	histol.		
		(intraoperativ)			
Dünndarm (11 Pat.)	4	6	6	5	1
Dünndarm Dickdarm (21 Pat.)	13	8	15	9	13
Dickdarm (14 Pat.)	11	2	11	7	8
gesamt (n = 46)	28 (60,9%)	16 (34,8%)	32 (69,6%)	21 (45,6%)	22 (47,9%)

Röntgenbefunde liegen insgesamt von 32 Crohn-Patienten (100%) vor. Bei 21 (65,6%) wurde die Erkrankung röntgenologisch erkannt. Röntgenuntersuchungen des Dickdarmes wurden bei 22 Patienten mit Kolonbefall durchgeführt. Bei 3 Patienten lag ein Morbus Crohn mit Dickdarmbefall vor, der röntgenologisch nicht diagnostiziert werden konnte. Koloskopien wur-

den bei 27 Patienten (100%) mit Dickdarmbefall durchgeführt. In 22 Fällen (81,5%) fanden sich makroskopisch Crohn-typische Befunde; bei 3 Patienten wurde der Verdacht auf einen Morbus Crohn geäußert, bei 2 Patienten wurde die Diagnose einer Colitis ulcerosa gestellt. Bei 22 Patienten mit koloskopisch, klinisch und/oder radiologisch gesicherter Diagnose eines Morbus Crohn war histologisch in 16 Fällen die Diagnose bestätigt worden (Befund typisch bzw. vereinbar mit Morbus Crohn), in 5 Fällen bestanden keine Hinweise auf Morbus Crohn, in einem Fall wurde die Diagnose einer Colitis ulcerosa gestellt. Bei den 5 Patienten mit einem gesicherten Morbus Crohn, bei denen die endoskopischen Kriterien die endgültige Diagnose nicht erlaubten, waren histologisch folgende Befunde erhoben worden: bei koloskopischem Verdacht eines Morbus Crohn (n = 3) fanden sich in 2 Fällen mit der Crohnschen Krankheit vereinbare histologische Befunde, in einem Fall typische Granulome. Bei koloskopischem Befund einer Colitis ulcerosa (n = 2) war der histologische Befund in einem Fall mit einem Morbus Crohn vereinbar, in einem Fall fand sich lediglich eine unspezifische Entzündungsreaktion. In beiden Fällen waren röntgenologisch Crohn-typische Befunde an Dünn- und Dickdarm nachzuweisen.

Unsere Untersuchungen ergaben in Übereinstimmung mit anderen Autoren (30, 172, 329, 355, 506), daß es koloskopisch für den Morbus Crohn charakteristische Merkmale gibt und daß in der Mehrzahl der Fälle der Dickdarmbefall richtig erkannt wird. Dennoch genügt die endoskopische Untersuchung alleine nicht, einen Morbus Crohn auszuschließen. Zur Diagnose der Crohnschen Krankheit ist die endoskopische und/oder radiologische Dokumentation des gesamten Gastrointestinaltraktes in Verbindung mit einer histologischen Untersuchung notwendig.

5. Zusammenfassung

In einer retrospektiven Studie sind 46 Patienten, die im Zeitraum 1973 - 1978 in der ehemaligen I.Medizinischen Klinik der Universität München und der II.Medizinischen Klinik des Klinikums Großhadern behandelt wurden, bezüglich klinischer Symptomatik, histologischer, endoskopischer und radiologischer Befunde untersucht worden.

Die sozioökonomische Situation der Patienten wurde dargestellt. HLA-Untersuchungen bei 23 Patienten erbrachten keinen Hinweis auf eine Assoziation zwischen einem bestimmten HL-Antigen und der Crohnschen Erkrankung. Verlaufsuntersuchungen zeigten bei 21 von 41 Patienten ein makroskopisch erkennbares Fortschreiten der Erkrankung, das häufig nicht mit einer erhöhten entzündlichen Aktivität der Erkrankung einherging.

Initialsymptome und die Symptome im weiteren Verlauf der Erkrankung sowie die körperlichen Untersuchungsbefunde wurden dargestellt. Spezifische Organmanifestationen fanden sich bei 20 Patienten (43,5%), unspezifische Manifestationen an Haut, Gelenken, Augen und Leber bei 28 Patienten (60,9%). Komplikationen in Form von Fistelungen waren bei 31 Patienten (67,3%) zu beobachten. Sie gingen in der Regel mit einer erhöhten Aktivität der Grunderkrankung einher. Ileus bzw. Subileus traten als Komplikationen bei 9 Patienten (19,6%), akute gastrointestinale Blutungen bei 3 Patienten (6,6%), Darmperforationen bei 2 Patienten (4,4%) und retroperitoneale Abszesse ebenfalls bei 2 Patienten (4,4%) auf. Rezidive waren bei 10 von 18 Patienten mit Darmresektion im Durchschnitt nach 3 - 4 Jahren zu beobachten. Karzinome traten bei 3 Patienten (6,6%) auf, wobei jedoch lediglich in einem Fall der Gastrointestinaltrakt betroffen war. 3 Patienten (6,6%) verstarben im Beobachtungszeitraum. Systemische Komplikationen waren als Malabsorptionssymptome bei 7 Patienten (15,2%) und als Nephrolithiasis bei 4 Patienten (8,7%) zu beobachten. Die Häufig-

keit Crohn-assoziiierter bzw. koexistent auftretender Erkrankungen wurde angegeben.

Epitheloidzellige Granulome fanden sich in 14 (33,3%) von 42 untersuchten Fällen. Die mögliche Bedeutung epitheloidzelliger Granulome wird diskutiert. Röntgenologisch erhobene Befunde wurden bei 32 Patienten, endoskopische Befunde bei 30 Patienten dargestellt. Das Zeitintervall vom Beginn der Symptomatik bis zur Diagnosestellung betrug im Durchschnitt 35 Monate. In den letzten Jahren ist eine Verkürzung des Intervalls vom Symptomenbeginn bis zur endgültigen Diagnose erkennbar. 52% der Diagnosen 'Morbus Crohn' wurden an Universitätskliniken gestellt, 43,5% an Stadt- und Kreiskrankenhäusern und nur 2,2% bei niedergelassenen Ärzten.

Die Zahl der Fehldiagnosen lag bei durchschnittlich 2,4 pro Patient. Die häufigste Fehldiagnose war mit 21,1% die Colitis ulcerosa. 27 Patienten (58,7%) wurden vor der Erstellung der Diagnose mit einer Häufigkeit von 2,0 Operationen pro Patient operiert.

Nach den dargestellten diagnostischen Kriterien trugen klinische Charakteristika in 60,9%, histologische in 69,6%, radiologische in 45,6% und endoskopische Charakteristika in 47,9% zur Diagnosestellung bei.

6. Literaturverzeichnis

- 1) Aas J., Huizenga K.A., Newcomer A.D.: Inflammatory bowel disease: lymphocytic response to nonspecific stimulation in vitro.
Scand.J.Gastroent. 7, 299, 1972
- 2) Acheson E.D.: The distribution of ulcerative colitis and regional enteritis in USA-veterans with particular reference to the jewish religion.
Gut 1, 291-293, 1960
- 3) Alavi I.A., Printen K., Steigmann F.: Free perforation in chronic regional enteritis.
Amer.J.Dig.Dis. 14, 420-423, 1969
- 4) Alexander-Williams J.: The place of surgery in Crohn's disease.
Gut 12, 739, 1971
- 5) Alexander-Williams J., Steinberg D.M., Fielding J.S., Thompson H., Cooke W.T.: Perianal Crohn's disease.
Gut 15, 822-823, 1974
- 6) Alexander-Williams J.: Late-onset Crohn's disease.
In: Weterman J.T., Pena A.S., Booth C.C.: The management of Crohn's disease. Excerpta Medica, S.43-47, Amsterdam, Oxford 1976
- 7) Alexander-Williams J.: Perianal Crohn's disease.
In: Weterman J.T., Pena A.S., Booth C.C.: The management of Crohn's disease. Excerpta Medica, S.239-241, Amsterdam, Oxford 1976
- 8) Allan R.N., Steinberg D.M., Dixon K., Cooke W.T.: Changes in the bidirektional sodium flux across the intestinal mucosa in Crohn's disease.
Gut 16, 201-204, 1975
- 9) Allan R.N., Cooper B.T., Cooke W.T.: Bowel mucosa in Crohn's disease.
Lancet 1, 700, 1976
- 10) Allan R.N., Steinberg D.M., Alexander-Williams J., Cooke W.T.: Crohn's disease involving the colon: an audit of clinical management.
Gastroent. 73, 723-732, 1977

- 11) Allen A.C.: A unified concept of the vascular pathogenesis of enterocolitis of varied etiology.
Amer.J.Gastroent. 55, 347-378, 1971
- 12) Almy T.P., Sherlock P.: Genetic aspects of ulcerative colitis and regional enteritis.
Gastroent. 51, 757-761, 1966
- 13) Aluwihare A.P.R.: The ultrastructure of the colon on Crohn's disease.
Proc.roy.Soc.Med. 64, 6-8, 1971
- 14) Aluwihare A.P.R.: Electron microscopy in Crohn's disease.
Gut 12, 509-518, 1971
- 15) Aluwihare A.P.R.: The electron microscope and Crohn's disease.
Clinics in Gastroent. 1, 279-294, 1972
- 16) Amman R.: Häufigkeit und Pathogenese des Morbus Crohn.
Dtsch.med.Wschr. 100, 1679, 1975
- 17) Ansell B.M., Wigley R.A.D.: Arthritic manifestations in regional enteritis.
Ann.rheum.Dis. 23, 64-72, 1964
- 18) Appel A., Jaeger K.: Colitis granulomatosa - ein zunehmendes Problem.
Med.Welt 29, 787-790, 1978
- 19) Ariyama J., Wehlin L., Linstrom C.G., Wenkert A., Roberts G.M.: Gastroduodenal erosions in Crohn's disease.
Gastrointest.Radiol. 5, 121-125, 1980
- 20) Aronson M.D., Philipps C.A., Beeken W.L.: Isolation of a viral agent from intestinal tissue of patients with Crohn's disease and other intestinal disorders.
Gastroent. 66, 661, 1974
- 21) Aronson M.D., Philipps C.A., Beeken W.L., Forsyth B.R.: Isolation and characterization of a viral agent from intestinal tissue of patients with Crohn's disease and other intestinal disorders.
Progr.med.Virol. 21, 165-176, 1975
- 22) Arvanitakis C., Manier J.W.: Crohn's disease: a clinical study of 75 patients.
Amer.J.Gastroent. 59, 232-240, 1973

- 23) Asquith P., Mackintosh P., Stokes P.L., Cooke W.T.:
In vitro lymphocyte response to nonspecific mitogens in inflammatory bowel disease (abstr.).
Gut 13, 320, 1972
- 24) Atherton D.J., Massam M., Wells R.S., Harries J.T.,
Pincott J.R.: Genital Crohn's disease in a 6-year-old boy.
Brit.Med.J. 1, 552, 1978
- 25) Atwell I.D., Duthie H.L., Goligher: The outcome
of Crohn's disease.
Brit.J.Surgery 52, 966, 1965
- 26) Atwell I.D., Duthie H.L.: The absorption of water,
sodium and potassium from the ileum of humans,
showing the effects of regional enteritis.
Gastroent. 46, 16, 1969
- 27) Auer I.O., Buschmann C.H., Ziemer E.: Immune status
in Crohn's disease. 2.Originally unimpaired primary
cell mediated immunity in vitro.
Gut 19, 618-626, 1978
- 28) Ball R., Posselt H.G.: Morbus Crohn mit Beteiligung
des Duodenumus.
Intern.Praxis 20, 55-59, 1980
- 29) Ballard J., Skinner M.: Evidence of cytotoxicity in
ulcerative colitis from immunofluorescent staining
of the rectal mucosa.
Lancet 1, 1014-1017, 1974
- 30) Banche M., Rossini F.P., Ferrari A., Roatta L.,
Gilli E., Cirillo R.: The role of coloscopy in the
differential diagnosis between idiopathic ulcerative
colitis and Crohn's disease of the colon.
Amer.J.Gastroent. 65, 539-545, 1976
- 31) Banks, Zetzel, Richter: Morbidity and mortality
in regional enteritis.
Amer.J.Dig.Dis. 14, 369, 1969
- 32) Basu M.K.: Oral manifestations of Crohn's disease:
studies in the pathogenesis.
Proc.roy.Soc.Med. 69, 15-16, 1976

- 33) Beeber J., Korelitz B.I., Waye J.D., Fein H.D.,
Sommers S.C.: Involvement of the normal appearing
stomach and duodenum in Crohn's disease determi-
ned by biopsy and cell counts.
Gastroent 70, 862, 1976
- 34) Beeken W.L., Busch H.I., Sylvester D.L.:
Intestinal protein loss in Crohn's disease.
Gastroent. 62, 207, 1972
- 35) Beeken W.L., Kanich R.E.: Microbial flora of the
upper small bowel in Crohn's disease.
Gastroent. 65, 390-397, 1973
- 36) Beeken W.L., Goswami K.K.A., Mitchell D.N.:
Studies of a viral agent isolated from patients with
Crohn's disease and other intestinal disorders.
Gut 16, 401, 1975
- 37) Beeken W.L.: Remediabale defect in Crohn's disease.
Arch.Intern.Med. 135, 686, 1975
- 38) Beeken W.L., Mitchell D.N., Cave D.R.: Evidence
for a transmissible agent in Crohn's disease.
Clinics in Gastroent. 5, 289-302, 1976
- 39) Beeken W.L.: Evidence of virus infection as a cause
of Crohn's disease.
Z.Gastroent. 17, 101-104, 1979
- 40) Bergman L., Krause U.: The incidence of Crohn's
disease in central Sweden.
Scand.J.Gastroent. 10, 725-729, 1975
- 41) Bergman L., Krause U.: Crohn's disease: A long-term
study of the clinical course in 186 patients.
Scand.J.Gastroent. 12, 937-944, 1977
- 42) Berman I.R., Corman M.I., Collier J.A., Veidenheimer
M.C.: Late-onset Crohn's disease in patients with
colonic diverticulitis.
Dis.Col. and Rect. 22, 524-529, 1979
- 43) Bernstein J.R., Ghahremani G.G., Paige M.L., Rosen-
berg J.L.: Localized giant pseudopolyposis of the
colon in ulcerative and granulomatous colitis.
Gastrointest.Radiol. 3, 431-435, 1978

- 44) Best W.R., Becketl J.M., Singleton J.W., Kern F.:
Development of a Crohn's disease activity index.
Gastroent. 70, 439-444, 1976
- 45) Blickfeldt P., Blomhoff J.P., Myhre E., Gjone E.:
Metronidazole in Crohn's disease: a double blind
cross-over clinical trial.
Scand.J.Gastroent. 13, 123-127, 1978
- 46) Bloomfield A.C., Pollard W.S.: Experimental refer-
red pain from the gastrointestinal tract.
J.clin.Invest. 10, 453, 1931
- 47) Bolton P.M., Heatley R.V., Owen E., Jones Williams
W., Hughes L.E.: Negative findings in laboratory ani-
mals for a transmissible agent in Crohn's disease.
Lancet 2, 1122-1124, 1973
- 48) Bolton P.M., Heatley R.V., Owen E., Jones Williams
W., Hughes L.E.: Aetiology of Crohn's disease.
Lancet 2, 951, 1974
- 49) Bolton P.M., James S.L., Newcombe R.G., Hughes L.E.:
The immune competence of patients with inflammatory
bowel disease.
Gut 15, 213, 1974
- 50) Bookman M.A., Bull D.M.: Characteristics of isolated
intestinal mucosal lymphoid cells in inflammatory
bowel disease.
Gastroent. 77, 503-510, 1979
- 51) Brahme F., Lindström C., Wenckert A.: Crohn's disease
in a defined population. An epidemiological study
of incidence, prevalence, mortality and secular
trends in the city of Malmö, Sweden.
Gastroent. 69, 342, 1975
- 52) Brandes J.W., Eulenburg F.: Der lange Weg zur
Diagnose Morbus Crohn.
Z.Gastroent. 14, 400-406, 1976
- 53) Brandtzaeg P., Baklien K., Pausa O., Hoel P.S.:
Immunohistochemical characterisation of local
immunoglobulin formation in ulcerative colitis.
Gastroent. 66, 1123, 1974

- 54) Brenner S.M., Delaney H.M.: Erythema multiforme and Crohn's disease of the large intestine.
Gastroent. 62, 479, 1972
- 55) Breucha G., Riethmuller G.: Intestinal lymphocytes in Crohn's disease.
Lancet 1, 976, 1975
- 56) Brewerton D.A., Caffrey M., Hart F.D., James D.C.O., Nicholls A.: Ankylosing spondylitis and HLA B 27.
Lancet 1, 904-907, 1973
- 57) Brill C.B., Klein S.F., Kark A.E.:
Regional enteritis and entero-colitis.
Gastroent. 58, 722-723, 1970
- 58) Britton S., Eklund A.E., Bird A.G.:
Appearance of killer (K) cells in the mesenteric lymph nodes of Crohn's disease.
Gastroent. 75, 218-220, 1978
- 59) Broberger O.: Immunologic studies in ulcerative colitis.
Gastroent. 47, 229, 1964
- 60) Brooke B.N.: Granulomatous diseases of the intestine
Lancet 1, 745-749, 1959
- 61) Buchmann P., Allan R.N., Thompson H., Alexander-Williams J.: Carcinoma in a rectovaginal fistula in a patient with Crohn's disease.
Amer.J.Surg. 140, 462-463, 1980
- 62) Buchmann P., Mogg G.A.G., Alexander-Williams J., Allan R.N., Keighley M.R.B.: Relationship of proctitis and rectal capacity in Crohn's disease.
Gut 21, 137-140, 1980
- 63) Bull D.M., Ignaczak T.F.: Enterobacterial common antigen-induced lymphocyte reactivity in inflammatory bowel disease.
Gastroent. 64, 43, 1973
- 64) Bull D.M., Bookman M.A.: Isolation and functional characterization of human intestinal submucosal lymphoid cells.
J.Clin.Invest. 59, 966-974, 1977

- 65) Burnham W.R., Lennard-Jones J.E., Stanford J.I., Bird R.G.: Mycobacteria as a possible cause of inflammatory bowel disease.
Lancet 2, 693-696, 1978
- 66) Carlsson H.E., Lagercrantz R., Perlmann P.: Immunological studies in ulcerative colitis.
VIII. Antibodies to colon antigen in patients with ulcerative colitis, Crohn's disease and other diseases.
Scand.J.Gastroent. 12, 707-714, 1977
- 67) Carr D.: Granulomatous cheilitis in Crohn's disease.
Brit.Med.J. 4, 636, 1974
- 68) Carstensen J., Poulsen E.: Regional enteritis, food additives and food contaminants.
Scandia International Symposia, Stockholm, 1970
- 69) Cave D.R., Kane S.P., Mitchell D.N., Brooke B.N.: Further animal evidence of a transmissible agent in Crohn's disease.
Lancet 2, 1120-1122, 1973
- 70) Cave D.R., Mitchell D.N., Brooke B.N.: Experimental animal studies of the etiology and pathogenesis of Crohn's disease.
Gastroent. 69, 618-624, 1975
- 71) Cave D.R., Mitchell D.N., Brooke B.N.: Preliminary evidence of an agent transmissible from ulcerative colitis tissue.
Lancet 1, 1311-1314, 1976
- 72) Cave D.R.: Experimental animal transmission studies in inflammatory bowel disease.
In: Weterman J.T., Pena A.S., Booth C.C.: The management of Crohn's disease. Excerpta Medica, S.91-96, Amsterdam, Oxford 1976
- 73) Cave D.R., Mitchell D.N., Brooke B.N.: Induction of granulomas in mice by Crohn's disease tissues.
Gastroent. 75, 632-637, 1978
- 74) Chadwick V.S., Modka K., Dowling R.H.: Urolithiasis and hyperoxaluria in patients with inflammatory bowel disease.
New Engl.J.Med. 289, 172-176, 1973

- 75) Chambers T.J., Morson B.C.:
The granuloma in Crohn's disease.
Gut 20, 269-274, 1979
- 76) Chang S.F., Burrell M.I., Beleza N.A., Spiro H.M.:
Borderlands in the diagnosis of regional enteritis.
Gastrointest.Radiol. 3, 67-72, 1978
- 77) Clancy E., Pucci A.: Absence of K cells in human
gut mucosa.
Gut 19, 273-276, 1978
- 78) Clancy R.: Isolation and kinetic characteristics
of mucosal lymphocytes in Crohn's disease.
Gastroent. 70, 177-180, 1978
- 79) Classen M., Rösch W., Hartwich G., Frühmorgen P.,
Stocker B.: Morbus Crohn: Bedeutung der Biopsie.
Münch.med.Wschr. 116, 187-190, 1974
- 80) Clavadetscher P., Deyhle P.: Endoskopische Rezidiv-
diagnostik nach operiertem Morbus Crohn des Kolons
und Ileums.
Z.Gastroenterol. 8, 593, 1974
- 81) Cohen N.N., Werbitt W.: Inflammatory disease of the
colon with fistulization to the posterior membra-
nous urethra.
Amer.J.Proctology 59-62, 1975
- 82) Cohen S., Kaplan M., Gottlieb L., Patterson J.:
Liver diseases and gallstones in regional enteritis.
Gastroent. 60, 237-245, 1971
- 83) Cohen W.N.: Gastric involvement in Crohn's disease.
Amer.J.Roentgenol. 101, 425-430, 1967
- 84) Cohen Z., Cook M.G., Festenstein H.:
A genetically predetermined mouse model for the
transmission of Crohn's disease.
Gastroent. 72, 1040, 1977
- 85) Colp R.: A case of nonspecific granuloma of the
terminal ileum and the cecum.
Surg.Clin.N.Amer. 14, 443, 1934
- 86) Cook M.G., Dixon M.F.: An analysis of the reliabi-
lity of detection and diagnostic value of various
pathological features in Crohn's disease and ulcera-
tive colitis.
Gut 14, 255-262, 1973

- 87) Costello P.B., Alea J.A., Kennedy A.C., McCluskey R.T., Green F.A.: Prevalence of occult inflammatory bowel disease in ankylosing spondylitis.
Ann.rheum.Dis. 39, 453-456, 1980
- 88) Cottier H.: Colitis regionalis und Crohn'sche Krankheit.
Helv.med.Acta 20, 490, 1953
- 89) Crohn B.B., Ginzburg L., Oppenheimer G.D.:
Regional ileitis.
JAMA 99, 1323-1329, 1932
- 90) Crohn B.B., Yarnis H.: Regional ileitis.
Second Edition, Grune and Stratton, New York 1958
- 91) Crohn B.B.: Granulomatous diseases of the small and large bowel.
Gastroent. 52, 767-772, 1967
- 92) Danzi J.T., Farmer R.G., Sullivan B.H., Rankin G.B.:
Endoscopic features of gastroduodenal Crohn's disease.
Gastroent. 70, 9-12, 1976
- 93) Dassel P.M.: A familial pattern in inflammatory disease of the bowel (Crohn's disease and ulcerative colitis).
Dis.Col.& Rect. 20, 669-671, 1977
- 94) Davis P., Thomson A.B.R., Lentle B.C.:
Quantitative sacroiliac scintigraphy in patients with Crohn's disease.
Arthr. and Rheumatism. 21, 234-237, 1978
- 95) Dawson A.M.: Nutritional disturbances in Crohn's disease.
Proc.roy.Soc.Med. 64, 166-167, 1971
- 96) Dekker-Saeys B.J., Meuwissen S.G.M., van den Berg-Loonen E.M., de Haas W.H.D., Meijers K.A.F., Tytgat G.N.J.: III.Clinical characteristics and results of histocompatibility typing (HLA B 27) in 50 patients with both ankylosing spondylitis and inflammatory bowel disease.
Ann.rheum.Dis. 37, 36-41, 1978

- 97) Delpre G., Kadish U., Gazit E., Joshua H., Zamir R.:
HLA antigens in ulcerative colitis and Crohn's
disease in Israel.
Gastroent. 78, 138, 1980
- 98) Deltz E., Hantschmann N.: Fehldiagnosen bei der
Enterocolitis granulomatosa Crohn und deren Ver-
meidung.
Med.Welt 28, 478-481, 1977
- 99) Demling L.: Entzündliche Erkrankungen des Dickdarms
Archiv f.Klin.Chirurgie 319, 326-333, 1967
- 100) Demling L., Mörl M.: Morbus Crohn.
Dtsch.Med.Wschr. 100, 498, 1975
- 101) Doerr W., Uhlinger E., Seifert G.:
Spezielle pathologische Anatomie.
Berlin, Springer 1966, Band IV, S.54
- 102) deDombal F.T.: Symposium on Crohn's disease
epidemiology and natural history.
Proc.roy.Soc.Med. 64, 161, 1971
- 103) deDombal F.T., Burton I.L., Clamp S.E.,
Goligher J.C.: Short-term course and prognosis of
Crohn's disease.
Gut 15, 435-443, 1974
- 104) Donnelly B.J., Delaney P.V., Healy T.M.: Evidence
for a transmissible factor in Crohn's disease.
Gut 18, 360-363, 1977
- 105) Dordal E., Glagov S., Kirsner J.B.: Hepatic lesions
in chronic inflammatory bowel disease.
Gastroent. 52, 239-253, 1967
- 106) Dotevall G., Kock N.: Absorption studies in
Crohn's disease.
Scand.J.Gastroent. 3, 293, 1968
- 107) Dowling R.H., Rose G.A., Sutor D.J.: Hyperoxaluria
and renal calculi in ileal disease.
Lancet 1, 1103-1106, 1971
- 108) Dunn, Dewey G., Laing, Robert R., Klotz A.P.:
Crohn's disease of the stomach.
Gastroent. 56, 1229, 1969

- 109) Dunne W.T., Allan R., Cooke W.T.: Enzymatic and quantitative histological evidence for Crohn's disease as a diffuse lesion of the gastrointestinal tract (abstr.).
Gut 17, 399, 1976
- 110) Dyer N.H., Cook P.L., Harper R.A.K.: Oesophageal stricture associated with Crohn's disease.
Gut 10, 549-554, 1969
- 111) Dyer N.H., Stansfeld A.G., Dawson A.M.: The value of rectal biopsy in the diagnosis of Crohn's disease.
Scand.J.Gastroent. 5, 491-496, 1970
- 112) Dyer N.H., Cook P.L., Harper R.A.K.:
How regional is enteritis?
Gastroent. 58, 414-415, 1970
- 113) Dyer N.H., Dawson A.M.: Diagnosis of Crohn's disease.
A continuing source of error.
Brit.Med.J. 1, 735, 1970
- 114) Dyer N.H.: Medical management of Crohn's disease.
Clinics in Gastroent. 1/2, 449, 1972
- 115) Dyer N.H., Dawson A.M.: The incidence and significance of liver dysfunction in Crohn's disease.
Digestion 5, 317-325, 1972
- 116) Dvorak A.M., Connel A.B., Dickerson G.R.: Crohn's disease: A scanning electron microscopic study.
Hum.Pathol. 10, 165-177, 1979
- 117) Eade M.N., Cooke W.T., Williams J.A.:
Liver disease in Crohn's disease.
Scand.J.Gastroent. 6, 199-204, 1971
- 118) Eade O.E., Smith C.L., Whorwell P.J.: Pulmonary function in patients with inflammatory bowel disease.
Gut 18, 423, 1977
- 119) Eade O.E., Moulton C., Mac Pherson B.R.,
Andre-Ukena S.St., Albertini R.J., Beeken W.L.:
Discordant HLA haplotype segregation in familial Crohn's disease.
Gastroent. 79, 271-275, 1980

- 120) Eckhardt R., Heinisch M., Meyer zum Büschenfelde K.H.: Cellular immune reactions against common antigen, small intestine and colon antigen in patients with Crohn's disease, ulcerative colitis and cirrhosis of the liver.
Scand.J.Gastroent. 11, 49, 1976
- 121) Eckhardt R., Kloos P., Dierich M.P., Meyer zum Büschenfelde K.H.: K-lymphocytes (killer cells) in Crohn's disease and acute virus B-hepatitis.
Gut 18, 1010-1016, 1977
- 122) Eckhardt R.: Therapie der Leberveränderungen bei Morbus Crohn und Colitis ulcerosa.
Dtsch.Med.Wschr. 103, 1985, 1978
- 123) Eckhardt V.R., Hopf U., Hutteroth T.H., Meyer zum Büschenfelde K.H.: Circulating immune complexes and in vivo fixation of immunoglobulin G, A and C 3 onto hepatocytes in patients with Crohn's disease (in German).
Z.Gastroent. 12, 739-744, 1978
- 124) Ehms H., Miller B., Borchhard F., Wienbeck M., Strohmeyer G.: Endoskopische und histologische Befunde im oberen Gastrointestinaltrakt bei Patienten mit Morbus Crohn.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 83, 455-459, 1977
- 125) Ehms H., Miller B., Borchhard F., Wienbeck M., Strohmeyer G.: Granulomatöse Schleimhautveränderungen im oberen Gastrointestinaltrakt bei Patienten mit Morbus Crohn: Verlaufsbeobachtung.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 85, 195-197, 1979
- 126) Ekberg O., Lindström C.: Superficial lesions in Crohn's disease of the small bowel.
Gastrointest.Radiol. 4, 389-393, 1979
- 127) Engelholm L., Peeters J.P.: Radiology in granulomatous colitis.
In: Weterman J.T., Pena A.S., Booth C.C.: The management of Crohn's disease. Excerpta Medica, S.57-61, Amsterdam, Oxford 1976

- 128) Engelholm L., Mainguet P., Potvliege P.: Radiology in early Crohn's disease of small intestine.
In: Weterman J.T., Pena A.S., Booth C.C.: The management of Crohn's disease. Excerpta Medica, S.73-76, Amsterdam, Oxford 1976
- 129) Enker W.E., Block G.E.: Occult obstructive uropathy complicating Crohn's disease.
Arch.Surg. 101, 319, 1970
- 130) Estes D., Christian L.C.: The natural history of systemic lupus erythematoses by prospective analysis.
Medicine 50, 85-95, 1971
- 131) Ettinger A.: Focal granulomatous colitis.
Gastroent. 58, 189-196, 1970
- 132) Evans J.G., Acheson E.D.: An epidemiological study of ulcerative colitis and regional enteritis in the Oxford area.
Gut 6, 311-324, 1965
- 133) Evans J.G.: The epidemiology of Crohn's disease.
Clinics in Gastroent. 1, 335-347, 1972
- 134) Fahimi H.D., Deren J.J., Gottlieb L.S., Zamcheck N.: Isolated granulomatous gastritis: its relationship to disseminated sarcoidosis and regional enteritis.
Gastroent. 45, 161-175, 1963
- 135) Fahrländer H., Baerlocker C.: Clinical and epidemiological data on Crohn's disease in the Basel area.
Scand.J.Gastroent. 6, 657-662, 1971
- 136) Fahrländer H., Shalev E.: Colitis ulcerosa und Enterocolitis regionalis Crohn.
Dtsch.med.Wschr. 99, 2235-2240, 1974
- 137) Fahrländer H., Shalev E.: Die Enterocolitis regionalis Crohn.
Dtsch.med.Wschr. 99, 2207-2214, 1974
- 138) Fahrländer H.: Sind chronisch-entzündliche Darmkrankheiten Präkanzerosen?
Leber Magen Darm 5, 272, 1975
- 139) Fahrländer H.: Colitis ulcerosa und Enterocolitis regionalis Crohn.
Med.Klinik 70, 1583-1590, 1975

- 140) Falchuk Z.M., Barnhard E., Machado I.: Human colonic lamina propria lymphocytes mediate mitogen-induced but not spontaneous cell mediated cytotoxicity (abstract).
Gastroent. 76, 1129, 1979
- 141) Farman J., Faegenburg D., Dallemand S., Chen C-K.: Crohn's disease of the stomach: the "ram's horn" sign.
Amer.J.Roentg. 123, 242-251, 1975
- 142) Farmer G.W., Vincent M.M., Fuccillo D.A., Horta-Barbosa L., Ritman S., Sever J.L., Gitnick G.L.: Viral investigations in ulcerative colitis and regional enteritis.
Gastroent. 65, 8-18, 1973
- 143) Farmer R.G., Hawk W.A., Turnbull R.B.: Regional enteritis of the colon: a clinical and pathologic comparison with ulcerative colitis.
Amer.J.Dig.Dis. 13, 501-514, 1968
- 144) Farmer R.G., Hawk W.A., Turnbull R.B.: Carcinoma associated with mucosal ulcerative colitis, and with transmural colitis and enteritis (Crohn's disease)
Cancer 28, 289-292, 1971
- 145) Farmer R.G., Hawk W.A., Turnbull R.B.: Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases.
Gastroent. 68, 627-635, 1975
- 146) Farmer R.G.: Clinical patterns in Crohn's disease: relationship of disease location to surgical indication
In: Weterman J.T., Pena A.S., Booth C.C.: The management of Crohn's disease, Excerpta Medica, S.258-260
Amsterdam, Oxford 1976
- 147) Farmer R.G., Hawk W.A., Turnbull R.B.: Indications for surgery in Crohn's disease.
Gastroent. 71, 245-250, 1976
- 148) Farmer R.G., Michener W.M.: Prognosis of Crohn's disease with onset in childhood or adolescence.
Dig.Dis. and Sciences 24, 752-757, 1979
- 149) Fausa O., Nygaard K., Elgjo K.: Amyloidosis and Crohn's disease.
Scand.J.Gastroent. 12, 657-662, 1977

- 150) Fazio V.W., Wilk P., Turnbull R.B., Jagelman D.G.:
The dilemma of Crohn's disease.
Dis.Col.& Rect. 20, 381-386, 1977
- 151) Fedotin M.S., Grimmett G.M., Shelburne J.:
Crohn's disease of the mouth.
Dig.Dis. 19, 385-388, 1974
- 152) Ferguson R., Allan R.N., Cooke W.T.: A study of
the cellular infiltrate of the proximal jejunal
mucosa in ulcerative colitis and Crohn's disease.
Gut 16, 205-208, 1975
- 153) Fiasse R., Lurhuma A.Z., Cambiasco C.L., Masson
P.L., Dive C.: Circulating immune complexes and
disease activity in Crohn's disease.
Gut 19, 611-617, 1978
- 154) Fielding J.F., Toye D.K.M., Beton D.C., Cooke W.T.:
Crohn's disease of the stomach and duodenum.
Gut 11, 1001-1006, 1970
- 155) Fielding J.F., Cooke W.T.: Pregnancy and Crohn's
disease.
Brit.med.J. 2, 76, 1970 b
- 156) Fielding J.F., Cooke W.T.: Peptic ulceration in
Crohn's disease.
Gut 11, 998-1000, 1970
- 157) Fielding J.F., Prior P., Waterhouse J.A., Cooke W.T.:
Malignancy in Crohn's disease.
Scand.J.Gastroent. 7, 3-7, 1972
- 158) Fielding J.F., Cooke W.T.: Finger-clubbing and
regional enteritis.
Gut 12, 442, 1971
- 159) Fielding J.F.: Retrospective and prospective studies
on 300 patients with Crohn's disease.
In: Weternan J.T., Pena A.S., Booth C.C.: The mana-
gement of Crohn's disease. Excerpta Medica S.138-145,
Amsterdam, Oxford 1976
- 160) Filipe M.I., Dawson I.: The diagnostic value of
mucosubstances in rectal biopsies from patients
with ulcerative colitis and Crohn's disease.
Gut 11, 229-234, 1970

- 161) Fischer R.: Histopathologie der entzündlichen Kolonerkrankungen.
Leber Magen Darm 3, 103-110, 1973
- 162) Fischer R.: Pathologisch-anatomische Differentialdiagnose der Colitis ulcerosa und Enteritis regionalis.
Langenbecks Arch.Chir. 334, 99-104, 1973
- 163) Fisher J., Mantz F., Calkins W.G.:
Colonic perforation in Crohn's disease.
Gastroent. 71, 835-838, 1976
- 164) Fleckenstein P., Knudsen L., Pedersen E.B., Marcusse H., Jarnum S.: Obstructive uropathy in chronic inflammatory bowel disease.
Scand.J.Gastroent. 12, 519-523, 1977
- 165) Frandsen P.J., Jarnum S., Malmström J.:
Crohn's disease of the duodenum.
Scand.J.Gastroent. 15, 683-688, 1980
- 166) Frank J.D., Shorey B.A.: Adenocarcinoma of the small bowel as a complication of Crohn's disease.
Gut 14, 651-654, 1969
- 167) Freeman A.H., Berridge F.R., Dick A.P., Gleeson J.A., Zeegen R.: Pseudopolyposis in Crohn's disease.
Brit.J.Radiol. 51, 782-787, 1978
- 168) Friedman C.J., Tegtmeyer C.J.: Crohn's disease associated with Takayasu's arteritis.
Dig.Dis. and Sciences 24, 954-958, 1979
- 169) Friedmann G.: Röntgendiagnostik entzündlicher und tumoröser Dickdarmerkrankungen.
Leber Magen Darm 3, 118-123, 1973
- 170) Fröhlich H., Huchzermeyer H., Stender H.St.:
Röntgenologische Befunde bei der Ösophagitis regionalis Crohn.
Fortschr.Röntgenstr. 125, 497-500, 1976
- 171) Frühmorgen P., Rösch W.: Endoskopischer Aspekt des Morbus Crohn in Ösophagus, Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum und Kolon.
Z.Gastroent. 8, 592, 1974
- 172) Frühmorgen P.: Diagnosis of inflammatory diseases of the colon by coloscopy.
Acta Gastro-Ent.Belgica 27, 154-157, 1974

- 173) Gerlach U., Pott G.: Zur Klinik des Morbus Crohn.
Intern. Praxis 17, 273-278, 1977
- 174) Gerson C.D., Cohen N., Janowitz H.D.: Small intestinal absorptive funktion in regional enteritis.
Gastroent. 64, 907-912, 1973
- 175) Gerson C.D., Fabry E.M.: Ascorbic acid deficiency and fistula formation in regional enteritis.
Gastroent. 67, 428-433, 1974
- 176) Ginzburg L., Schneider K.M., Drazin P.H., Leonison C.: Carcinoma of the jejunum occurring in a case of regional enteritis.
Surgery 39, 347, 1956
- 177) Gitnick G.L., Arthur M.H., Shibata I.: Cultivation of viral agents from Crohn's disease.
Lancet 1, 215-217, 1976
- 178) Gitnick G.L., Rosen V.J.: Electron microscopic studies of viral agents in Crohn's disease.
Lancet 1, 217-219, 1976
- 179) Gitnick G.L., Rosen V.J.: Viral investigations in inflammatory bowel disease.
Gastroent. 72, 1062, 1977
- 180) Gitnick G.L.: The course and character of viral infection in Crohn's disease and ulcerative colitis.
Gastroent. 74, 1038, 1978
- 181) Gitnick G.L., Rosen V.J., Arthur M.H., Hertweck S.A.: Evidence for the isolation of a new virus from ulcerative colitis patients.
Dig.Dis.and Sciences 24, 609-619, 1979
- 182) Glass R.E., Baker W.N.W.: Role of the granuloma in recurrent Crohn's disease.
Gut 17, 75-77, 1976
- 183) Glick M.C., Falchuk Z.M.: Dinitrochlorobenzene-induced colitis: increased T-cells in the lamina propria (abstr.).
Gastroent. 76, 1139, 1979
- 184) Glotzer D.J., Gardner R.C., Goldman H., Hinrichs H.R., Rosen H., Zetzel L.: Comparative features and course of ulcerative and granulomatous colitis.
New Eng.J.Med. 282, 582-587, 1970

- 185) Glotzer D.J.: Differential diagnosis of Crohn's disease.
In: Weterman J.T., Pena A.S., Booth C.C.: The management of Crohn's disease, Excerpta Medica, S.7-10, Amsterdam, Oxford 1976
- 186) Gloor F.: Die morphologische Differentialdiagnose der chronischen, unspezifischen, ulzerösen Kolitis. Schweiz.med.Wschr. 101, 690-697, 1971
- 187) Goldberg H.I., Caruthers S.B., Nelson J.A., Singleton J.W.: Radiographic findings of the national cooperative Crohn's disease study. Gastroent. 77, 925-937, 1979
- 188) Golde D.W., McGill C.M.: Aetiology of regional enteritis. Lancet 1, 1144-1145, 1968
- 189) Goldstein H.J.: The history of regional enteritis. Schweiz.med.Wschr. 80, 1035-1036, 1950
- 190) Gonzalez G., Kennedy T.: Crohn's disease of the stomach. Radiol. 113, 27-29, 1974
- 191) Goodman M.J., Skinner J.M., Truelove S.C.: Abnormalities in the apparently normal bowel mucosa in Crohn's disease. Lancet 1, 275-278, 1976
- 192) Goodman M.J., Moir D.J., Holt J.M., Truelove S.C.: Pericarditis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. Dig.Dis. 21, 98-102, 1976
- 193) Grabiger A.: Chirurgische Indikationen bei entzündlichen Darmerkrankungen. Med.Welt 28, 1040-1043, 1977
- 194) Gray B.K., Lockhart-Mummery H.E., Morson B.C.: Crohn's disease of the anal region. Gut 6, 515-524, 1965
- 195) Green F.H.Y., Fox H.: The distribution of mucosal antibodies in the bowel of patients with Crohn's disease. Gut 16, 125, 1975

- 196) Greenberg H.B., Gebhard R.L., McClain C.J.,
Soltis R.D., Kapikian A.Z.: Antibodies to viral
gastroenteritis viruses in Crohn's disease.
Gastroent. 76, 349-350, 1979
- 197) Greene C.C., Bayless T.M.: Crohn's disease in the
urban negro.
Gastroent. 72, 1065, 1977
- 198) Greenstein A.J., Kark A.E., Dreiling D.A.:
Fistula in Crohn's disease of the colon: Classifi-
cation, presenting features and management in
63 patients.
Amer.J.Gastroent. 62, 419-429, 1974
- 199) Greenstein A.J., Janowitz H.D.: Cancer in Crohn's
disease.
Amer.J.Gastroent. 64, 122-124, 1975
- 200) Greenstein A.J., Dreiling D.A., Aufses A.H.:
Crohn's disease of the colon.
Amer.J.Gastroent. 65, 306-318, 1976
- 201) Greenstein A.J., Janowitz H.D., Sachar D.B.:
The extra-intestinal complications of Crohn's disease
and ulcerative colitis: a study of 700 patients.
Medicine 55, 401-410, 1976
- 202) de Groote G., Desmyter J., Vantrappen G., Philipps
C.A.: Rotavirus antibodies in Crohn's disease and
ulcerative colitis.
Lancet 1, 1263-1264, 1977
- 203) Grotsky H., Glade R.P., Hirshaut Y., Sachar D.,
Janowitz H.D.: Herpes-like virus and granulomatous
colitis.
Lancet 1, 1256-1257, 1970
- 204) Grüner O.P.N., Refsum S., Fausa O., Hognestad J.:
Giant pseudopolypoidosis causing colonic obstruction.
Scand.J.Gastroent. 13, 65-69, 1978
- 205) Gruner H.J.: Morbus Crohn des Dickdarmes und
Colitis ulcerosa.
Z.Allgemeinmed. 535-540, 1977

- 206) Habermann M., Windorfer K., Petzel H.: Röntgendiagnostische Hinweise auf Morbus Crohn unter besonderer Berücksichtigung von Magenveränderungen (Doppelkontrastmeth.).
Fortschr.Röntgenstr. 125, 508-510, 1976
- 207) Hadfield G.: The primary histological lesion of regional ileitis.
Lancet 1, 773-775, 1939
- 208) Hafter E.: Die regionale Colitis Crohn in der Schweiz.
Schweiz.med.Wschr. 101, 743-735, 1971
- 209) Haggitt R.C., Meissner W.A.: Crohn's disease of the upper gastrointestinal tract.
Amer.J.Clin.Pathol. 59, 613-622, 1973
- 210) Hammer B., Ashurst P., Naish J.: Diseases associated with ulcerative colitis and Crohn's disease.
Gut 9, 17-21, 1968
- 211) Hammer B., Engelhart G., Hügel H., Gloor F.: Morbus Crohn des Kolons.
Z.Gastroenterol. 8, 592-593, 1974
- 212) Harrer W.V., Goldstein R., Wurts C.W.: Granulomas in suction biopsies of distal duodenum.
Gastroent. 59, 862-867, 1970
- 213) Hartweg H., Fahrländer H.: Die Crohnsche Erkrankung des Dickdarms.
Fortschr.Röntgenstr. 115, 439-456, 1971
- 214) Haslock I.: Arthritis and Crohn's disease.
Ann.Rheum.Dis. 32, 479, 1973
- 215) Haslock I., White V.: The musculo-skeletal complications of Crohn's disease.
Medicine 52, 217-225, 1973
- 216) Hausamen T.U., Huck L., Knop P.: Extraintestinale Manifestationen des Morbus Crohn.
Z.Gastroenterol. 18, 119-125, 1980
- 217) Havia I., Thomasson B.: Crohn's disease: a follow up study.
Acta chir.Scand. 138, 844-847, 1972
- 218) Hawker P.C., McKay J.S., Turnberg L.A.: Electrolyte transport across colonic mucosa from patients with inflammatory bowel disease.
Gastroent. 79, 508-511, 1980

- 219) Heatley R.V., Bolton P.M., Owen E., Williams W.J.,
Hughes L.E.: A search for a transmissible agent in
Crohn's disease.
Gut 16, 528-532, 1975
- 220) Heaton K.W.: Gallstones in patients with disorders
of the terminal ileum and disturbed bile salt
metabolism.
Brit.med.J. 3, 494-496, 1969
- 221) Heaton K.W.: Disturbances of bile acids metabolism
in intestinal disease.
Clinics in Gastroent. 6, 69-89, 1977
- 222) HELLERS G., Bergstrand O., Ewerth S., Hohnström B.:
Occurrence and outcome after primary treatment of
anal fistulae in Crohn's disease.
Gut 21, 525-527, 1980
- 223) Henning N.: Klinik der Ileitis regionalis.
Gastroenterologia 95, 258-267, 1961
- 224) Herfarth C.: Morbus Crohn - Indikation zur Operation.
Leber Magen Darm 8, 212-217, 1978
- 225) Hermanek P., Giedl J., Kühn H., Hübner G.:
Biopsische Differentialdiagnose zwischen Colitis
ulcerosa und Morbus Crohn.
Leber Magen Darm 9, 283-288, 1979
- 226) Hill G.L., Mair W.S.J., Goligher J.C.:
Gallstones after ileostomy and ileal resection.
Gut 16, 932-936, 1975
- 227) Hill R.B., Kent T.H., Hansen R.N.: Clinical
usefulness of rectal biopsy in Crohn's disease.
Gastroent. 77, 938-944, 1979
- 228) Hinz C.F., Perlmann P., Hammarström S.:
Reactivity in vitro of lymphocytes from patients
with ulcerative colitis.
J.Lab.Clin.Med. 70, 752, 1967
- 229) Hirshaut Y., Glade P.R., Vieira L.O.B.P.,
Ainbender E., Dvorak B., Siltzbach L.E.: Sarcoidosis
New Engl.J.Med. 283, 502-505, 1970
- 230) Hirt H.J., Junginger T., Frotz H., Tismer R.:
Morbus Crohn des Magens.
Leber Magen Darm 6, 168-171, 1976

- 231) Hislop I.G., Grant A.K.: Genetic tendency in Crohn's disease.
Gut 10, 994-995, 1969
- 232) Hodgson H.J.F., Potter B.J., Jewell D.P.: Humoral immune system in inflammatory bowel disease: I. Complement levels.
Gut 18, 749, 1977
- 233) Hodgson H.J.F., Potter B.J., Jewell D.P.: C 3 metabolism in ulcerative colitis and Crohn's disease.
Clin.exp.Immunol. 28, 490-495, 1977 a
- 234) Hodgson H.J.F., Potter B.J., Jewell D.P.: Immune complexes in ulcerative colitis and Crohn's disease.
Clin.exp.Immunol. 29, 187-196, 1977 b
- 235) Hodgson H.J.F., Potter B.J., Skinner J., Jewell D.P.: Immune complex mediated colitis in rabbits: an experimental model.
Gut 19, 225-232, 1978
- 236) Høj L., Bris-Jensen P., Bonnevie O. et al: An epidemiological study on regional enteritis and acute ileitis in Copenhagen county.
Scand.J.Gastroent. 8, 381-384, 1973
- 237) Hoffman J.P., Taft T.A., Posner G., Sherlock P.: Carcinoma complicating Crohn's disease.
Amer.J.Med. 59, 262, 1975
- 238) Hofman A.F.: The syndrome of ileal disease and the broken enterohepatic circulation: cholerheic enteropathy.
Gastroent. 52, 752, 1967
- 239) de Horatius R.J., Miller W.C., Gaeke R.F., Strickland R.G., Volpicelli N.A., Kirsner J.B., Williams R.C.: Antibodies to synthetic polyribonucleotides in spouses of patients with inflammatory bowel disease.
Lancet 2, 1116-1119, 1978
- 240) Hotz J., Goebell H., Förster S., Hackenberg K., Tharandt L.: Endokrinologische Funktionsuntersuchungen bei Patienten mit Morbus Crohn.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 86, 203-204, 1980

- 241) Hughes E.S.R.: Right-sided colitis.
Gut 4, 316-321, 1963
- 242) Hughes R.G., Williams N.: Leucocyte ascorbic acid
in Crohn's disease.
Digestion 17, 272-274, 1978
- 243) Hylander E., Jarnum S., Juel Jensen H., Thale M.:
Enteric hyperoxaluria: dependence on small intestinal
resection, colectomy, and steatorrhea in
chronic inflammatory bowel disease.
Scand.J.Gastroent. 13, 577-588, 1978
- 244) Hylander E., Jarnum S., Frandsen I.:
Urolithiasis and hyperoxaluria in chronic inflammatory
bowel disease.
Scand.J.Gastroent. 14, 475-479, 1979
- 245) Jacobson S.: Crohn's disease of the appendix,
manifested as acute appendicitis with postoperative
fistula.
Amer.J.Gastroent. 71, 592-597, 1979
- 246) Jacoby R.K., Jayson M.I.V.: HL-A 27 in Crohn's
disease.
Ann.rheum.Dis. 33, 422-424, 1974
- 247) Järnerot G., Lantorp K.: Antibodies to EB-virus
in cases of Crohn's disease.
New Engl.J.Med. 286, 1215, 1972
- 248) James A.H.: Breakfast and Crohn's disease.
Br.Med.J. 1, 943, 1977
- 249) Janowitz H.D., Present D.H.: Granulomatous colitis -
pathogenetic concepts.
Gastroent. 51, 778-784, 1966
- 250) Janowitz H.D., Sachar D.B.: New observations in
Crohn's disease.
Ann.Rev.Med. 27, 269-285, 1976
- 251) Joffe N., Antonioli D.A., Bettmann M.A., Goldman H.:
Focal granulomatous (Crohn's) colitis: radiologic-
pathologic correlation.
Gastrointest.Radiol. 3, 73-80, 1978
- 252) Johnson F.W., Delaney J.P.: Regional enteritis
involving the stomach.
Arch.Surg. 105, 434-437, 1972

- 253) Johnson M.I., Mee A.S., Jewell D.P., Clarke S.W.:
Pulmonary function in inflammatory bowel disease.
Digestion 18, 416-418, 1978
- 254) Johnson O.A., Hoskins D.W., Todd J., Thorbjarnarson B.: Crohn's disease of the stomach.
Gastroent. 50, 571-577, 1966
- 255) Jones B., Abbruzzese A.A.: Obstructing giant pseudopolyps in granulomatous colitis.
Gastrointest.Radiol. 3, 437-438, 1978
- 256) Jones G.R., Malone D.N.S.: Sulphasalazine induced lung disease.
Thorax 27, 713-717, 1972
- 257) Jones G.W., Dooley M.R., Schoenfield L.J.:
Regional enteritis with involvement of the duodenum.
Gastroent. 51, 1018-1022, 1966
- 258) Jones J.U., Honsley J., Ashurst P.M.:
Development of delayed hypersensitivity to dinitrochlorobenzene in patients with Crohn's disease.
Gut 10, 52, 1969
- 259) Jones J.V.: Aetiology of regional enteritis.
Lancet 1, 1252, 1968
- 260) Jost F.: Zur Diagnose der Colitis regionalis Crohn.
Med.Klinik 68, 560-565, 1973
- 261) Kagnoff M.F., Campbell S.: Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity: comparative ability of murine Peyer's patch and spleen cells to lyse lipopolysaccharidecoated and uncoated erythrocytes.
Gastroent. 70, 341-346, 1976 b
- 262) Kagnoff M.F.: On the etiology of Crohn's disease.
Gastroent. 75, 526-527, 1978
- 263) Kasper H.: Klinik und Therapie der Enteritis regionalis.
Dtsch.med.Wschr. 97, 844-849, 1972
- 264) Katz S., Katzka I., Platt N.: Free perforation in Crohn's disease.
Gastroent. 72, 1078, 1977

- 265) Kaufman S., Chalmer B., Heilman R., Beeken W.:
A prospective study of the course of Crohn's disease.
Dig.Dis.and Sciences 24, 269-276, 1979
- 266) Kayasseh L., Stalder G.A.:
Über die analen Komplikationen des Morbus Crohn.
Schweiz.med.Wschr. 101, 760-761, 1971
- 267) Keighley A.G., Miller D.S., Hughes A., Langman
M.J.S.: The demographic and social characteristics
of patients with Crohn's disease in the Nottingham
area.
Scand.J.Gastroent. 2, 293-296, 1976
- 268) Keighley M.R.B., Thompson H., Alexander-Williams J.:
Multifocal colonic carcinoma and Crohn's disease.
Surgery 78, 534-537, 1975
- 269) Keighley M.R.B., Arabi Y., Dimock F., Burdon D.W.,
Allan R.N.: Influence of inflammatory bowel disease
on intestinal microflora.
Gut 19, 1099-1104, 1978
- 270) Keller M., Scheurer U., Wanger F., Voegeli E.,
Halter F.: Schwere akute rezidivierende Magen-
Darm-Blutung bei Morbus Crohn.
Z.Gastroenterol. 8, 595, 1974
- 271) Kemler B.J., Alpert E.: Immunopathogenesis of
inflammatory bowel disease: studies of cytotoxi-
city of (sic) isolated human colon epithelial
cells (abstr.).
Clin.Research 27, 455 A, 1979
- 272) Kim U.S., Zimmermann M.J., Weiss M.: Massive upper
gastrointestinal hemorrhage associated with Crohn's
disease of the stomach and duodenum.
Amer.J.Gastroent. 59, 244-249, 1973
- 273) Kinare S.G.: Nonspecific arteritis (Takayasu's
disease).
Path.Microbiol. 43, 134-139, 1975
- 274) Kirsner J.B., Spencer J.A.: Familial occurrences
of ulcerative colitis, regional enteritis and ileo-
colitis.
Ann.Intern.Med. 59, 133-144, 1963

- 275) Kirsner J.B.: Genetic aspects of inflammatory bowel disease.
Clin.Gastroent. 2, 321, 1972
- 276) Kirsner J.B.: Problems in the differentiation of ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon: the need for repeated diagnostic evaluation.
Gastroent. 68, 187-191, 1975
- 277) Kirsner J.B.: Definitions of inflammatory bowel disease - some current generalizations.
In: Weterman J.T., Pena A.S., Booth C.C.: The management of Crohn's disease. Excerpta Medica, S.1-3, Amsterdam, Oxford 1976
- 278) Kirsner J.B.: Inflammatory bowel disease: considerations of etiology and pathogenesis.
Amer.J.Gastroent. 69, 253-271, 1978
- 279) Kitis G., Thompson H., Allan R.N.: Finger clubbing in inflammatory bowel disease: its prevalence and pathogenesis.
Brit.med.J. 4, 825-828, 1979
- 280) Koischwitz D., Brecht G., Gerlach F., Lackner K.: Die Manifestation der Enteritis regionalis (Morbus Crohn) an Magen und Duodenum.
Fortschr.Röntgenstr. 125, 501-507, 1976
- 281) Korelitz B.I., Present D.H., Alpert L.I., Marshak R.H., Janowitz H.D.: Recurrent regional ileitis after ileostomy and colectomy for granulomatous colitis.
New Engl.J.Med. 287, 110-115, 1972
- 282) Korelitz B.I., Sommers S.C.: Perforated non-granulomatous appendicitis in the course of regional ileitis
Gastroent. 64, 1021, 1973
- 283) Korelitz B.I., Sommer S.C.: Rectal biopsy studies in Crohn's disease (histopathology and cell counts).
In: Weterman J.T., Pena A.S., Booth C.C.: The management of Crohn's disease. Excerpta Medica, S.13-16, Amsterdam, Oxford 1976
- 284) Korelitz B.I., Sommers S.C.: Rectal biopsy in patients with Crohn's disease.
JAMA 237, 2742, 1977

- 285) Korelitz B.I.: Colonic-duodenal fistula in Crohn's disease.
Dig.Dis. 22, 1040-1048, 1977
- 286) Korsmeyer S.J., Williams R.C., Wilson I.P.:
Lymphocytotoxic antibody in inflammatory bowel disease. A family study.
New Engl.J.Med. 293, 1117-1120, 1975
- 287) Kovalcik P., Simstein L., Weiss M., Mullen J.:
The dilemma of Crohn's disease: Crohn's disease and appendectomy.
Dis.Col.& Rect. 20, 377-380, 1977
- 288) Kraus J., Schneider R.: Pernicious anemia caused by Crohn's disease of the stomach.
Amer.J.Gastroent. 71, 202-205, 1979
- 289) Krause U., Bergman L., Norlén B.J.:
Crohn's disease: a clinical study based on 186 patients.
Scand.J.Gastroent. 6, 97-108, 1971
- 290) Krause U., Michaelsson G., Juhlin L.: Skin reactivity and phagocytic function of neutrophil leucocytes in Crohn's disease and ulcerative colitis.
Scand.J.Gastroent. 13, 71-75, 1978
- 291) Krauspe C.: Pathologische Anatomie der Ileitis terminalis.
Gastroenterologia 95, 220-257, 1961
- 292) Kremer K., Junemann A.: Klinik, Therapie und Behandlungsergebnisse beim Morbus Crohn.
Aktuelle Chir. 8, 179-188, 1973
- 293) Krieg E.: Morbus Crohn und Schwangerschaft.
98.Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, April 1981, München
- 294) Krieg H., Brünner H., Gamstätter G., Grönniger J.:
Anale und perianale Komplikationen beim Morbus Crohn.
Münch.med.Wschr. 119, 193-196, 1977
- 295) Kunin C.M., Beard M.V., Halmagyi N.E.: Evidence for a common hapten associated with endotoxic fractions of E.coli and other Enterobacteriaceae.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 11, 160, 1962

- 296) Kyle J., Murray C.M.: Ileovesical fistula in Crohn's disease.
Surg. 66, 497-501, 1969
- 297) Kyle J.: An epidemiological study of Crohn's disease in North East Scotland.
Gastroent. 61, 826-833, 1971
- 298) Kyle J.: The early diagnosis of chronic Crohn's disease.
Scot.med.J. 16, 197-198, 1971
- 299) Lagercrantz R., Hammarström S., Perlmann P., Gustavsson B.E.: Immunological studies in ulcerative colitis. III. Incidence of antibodies to colon antigen in ulcerative colitis and other gastrointestinal disease.
Clin.Exp.Immunol. 1, 263, 1966
- 300) Lagercrantz R., Hammarström S., Perlmann P., Gustavsson B.E.: Immunological studies in ulcerative colitis. IV. Origin of autoantibodies.
J.Exp.Med. 128, 1339-1352, 1968
- 301) Lagercrantz R., Hammarström S., Perlmann P., Gustavsson B.E.: Immunological studies in ulcerative colitis. V. Family studies.
Gastroent. 60, 381-389, 1971
- 302) Lake A.M., Stitzel A.E., Urmson J.R., Walker W.A., Spitzer R.E.: Complement alterations in inflammatory bowel disease.
Gastroent. 76, 1374-1379, 1979
- 303) Laufer I., Hamilton J.: The radiological differentiation between ulcerative and granulomatous colitis by double contrast radiology.
Amer.J.Gastroent. 66, 259-269, 1976
- 304) Law D.H.: Progress in gastroenterology: regional enteritis.
Gastroent. 56, 1086-1104, 1969
- 305) Lee C-S., Mangla J.C., Lee S-S.S.C.: Crohn's disease in barrett's esophagus.
Amer.J.Gastroent. 69, 646-654, 1978

- 306) Lee F.D., Roy A.D.: Ileo-caecal granulomata.
Gut 5, 517-523, 1964
- 307) Legge D.A., Carlson H.C., Hoffman H.N.:
A roentgenologic sign of regional enteritis of
the duodenum.
Radiology 100, 37-39, 1971
- 308) Legge D.A., Hoffman H.N., Carlson H.C.:
Pancreatitis as a complication of regional enteritis
of the duodenum.
Gastroent. 61, 834-837, 1971
- 309) Lemmens H.A.J.: Crohn's disease in the regio gastro-
duodenalis.
Arch.Chir.Neerl. 25, 370, 1973
- 310) Lenhard V.:
Das HLA-System - Grundlagen und klinische Anwendung.
Aktuelle Nephrologie, Wissensch.Inform., "Resenius-
Stiftung, Heft 3, 147-161, 1978
- 311) Lennard-Jones J.E.: Natural history and characteristics
of Crohn's disease.
Postgraduate Med.J. 44, 674-678, 1968
- 312) Lennard-Jones J.E., Lockhart-Mummery H.E.,
Morson B.C.: Clinical and pathological differentia-
tion of Crohn's disease and proctocolitis.
Gastroent. 54, 1162, 1968
- 313) Lennard-Jones J.E.: Differentiation between Crohn's
disease, ulcerative colitis and diverticulitis.
Clinics in Gastroent. 1, 367-375, 1972
- 314) Lennard-Jones J.E.: Bacteria and Crohn's disease.
Z.Gastroenterol. 17, 105-108, 1979
- 315) Lewin K., Swales J.D.: Granulomatous colitis and
atypical ulcerative colitis.
Gastroent. 50, 211-223, 1966
- 316) Lewkonja R.M., Woodrow J.C., McConnell R.B.,
Evans D.A.P.: HL-A antigens in inflammatory
bowel disease.
Lancet 1, 574-575, 1974

- 317) Lewkonja R.M., McConell R.B.: Progress report:
familial inflammatory bowel disease - heredity
or environment?
Gut 17, 235-243, 1976
- 318) Liebermann T.R., Greene J.F.: Transient subcutaneous
granulomatosis of the upper extremities in Crohn's
disease.
Amer.J.Gastroent. 72, 89-90, 1979
- 319) Lightdale C.J., Sternberg S.S., Posner G., Sherlock
P.: Carcinoma complicating Crohn's disease.
Amer.J.Med. 59, 262-266, 1975
- 320) Lindström C., Wramsky H., Oestberg G.:
Granulomatous arthritis in Crohn's disease.
Gut 13, 257-259, 1972
- 321) LiVolsi V.A., Jaretzki A.: Granulomatous Esophagitis:
a case of Crohn's disease limited to the esophagus.
Gastroent. 64, 313-319, 1973
- 322) Lockhart-Mummery H.E., Morson B.C.: Crohn's disease
(regional enteritis) of the large intestine and its
distinction from ulcerative colitis.
Gut 1, 87-105, 1960
- 323) Lockhart-Mummery H.E., Morson B.C.: Crohn's disease
of the large intestine.
Gut 5, 493-509, 1964
- 324) Lockhart-Mummery H.E.: Anal lesions of Crohn's disease
Clin.Gastroent. 1/2, 377-382, 1972
- 325) Lockhart-Mummery H.E.: Crohn's disease of the
large bowel.
Brit.J.Surg. 59, 823-826, 1972
- 326) Machado I., Falchuk Z.M.: Lamina propria lympho-
cytes: differing responses to mitogenic stimulation
between inflammatory bowel disease and other diseases
(abstract).
Gastroent. 74, 1059, 1978
- 327) Mac Lawin B.P., Cooke W.T., Ring N.R.:
Impaired lymphocyte reaktivty against tumor cells
in patients with Crohn's disease.
Gut 13, 614, 1972

- 328) Macoul K.L.: Ocular changes in granulomatous ileocolitis.
Arch.Ophthal. 84, 95, 1970
- 329) Malchow H., Steinhardt H.J., Schütze R.,
Hartmann F.: Welche Wertigkeit kommt dem colos-
kopischen Befund bei der Differenzierung zwischen
Colitis ulcerosa und Morbus Crohn zu?
Verh.Dtsch.Gesell.Inn.Med. 84, 1019-1022, 1978
- 330) Malchow H.: Fortschrittsbericht Morbus Crohn.
Internist 20, 24-29, 1979
- 331) Malchow H. et al: Die Lebenserwartung bei Morbus
Crohn.
Lebensversicherungsmedizin 2, 27, 1981
- 332) Mallas E.G., Mackintosh P., Asquith P., Cooke
W.T.: Histocompatibility antigens in inflammatory
bowel disease.
Gut 17, 906-910, 1976
- 333) Mangla J.C., Kerzner B.: Ileovesical fistula.
Amer.J.Gastroent. 71, 415-420, 1979
- 334) Maratka Z.: The differentiation of proctocolitis
and regional colitis Crohn - pathological or clinical?
Acta Hepato-Gastroenterol. 19, 145-148, 1972
- 335) Marcussen H.: Fluorescent anti-colonic and E.coli
antibodies in ulcerative colitis.
Scand.J.Gastroent. 8, 9-14, 1978
- 336) Marshak R.H., Janowitz H.D., Present D.H.:
Granulomatous colitis in association with diverticula.
New Engl.J.Med. 283, 1080-1083, 1970
- 337) Marshak R.H., Lindner A.E.: Roentgen features of
Crohn's disease.
Clin.Gastroent. 1/2, 411-432, 1972
- 338) Marshak R.H.: Granulomatous disease of the
intestinal tract (Crohn's disease).
Radiology 114, 3-22, 1975
- 339) Martini G.A., Brandes J.W.: Increased consumption
of refined carbohydrates in patients with Crohn's
disease.
Klin.Wschr. 54, 367, 1976

- 340) Marx F.W.: Incidental appendectomy with regional enteritis: Advisability.
Arch.Surg. 88, 546, 1964
- 341) Matek W., Frühmorgen P.: Colitis ulcerosa - Morbus Crohn.
Der informierte Arzt 7, 4-11, 1979
- 342) Mayberry J.: A review of environmental factors and Crohn's disease.
Acta Hepato-Gastroenterol. 26, 257-259, 1979
- 343) McCallum D.I., Kinmont P.D.C.: Dermatological manifestations of Crohn's disease.
Brit.J.Derm. 80, 1-8, 1968
- 344) McConnell R.B.: Genetics of Crohn's disease.
Clin.Gastroent. 1/2, 321-334, 1972
- 345) McConnell R.B.: Genetics in Crohn's disease.
Z.Gastroenterol. 17, 61-65, 1979
- 346) McGovern V.J., Goulston S.J.M.:
Crohn's disease of the colon.
Gut 9, 164-176, 1968
- 347) Mee A.J., McLaughlin J.W., Hodgson H.J.F., Jewell D.P.: Chronic immune colitis in rabbits.
Gut 20, 1-5, 1979
- 348) Mekhjian H.S., Switz D.M., Melnyk C.S., Rankin G.B., Brooks R.K.: Clinical features and natural history of Crohn's disease.
Gastroent. 77, 898-906, 1979
- 349) Melnyk C.S.: Experimental Colitis.
In: Kirsner J.B., Shorter R.G.: Inflammatory bowel disease. Philadelphia, Lea and Febiger, 1975
- 350) Mendeloff A.I.: The epidemiology of idiopathic inflammatory bowel disease.
In: Kirsner J.B., Shorter R.G.: Inflammatory bowel disease. Philadelphia, Lea and Febiger, S.3-19, 1975.
- 351) Mendeloff A.I., Caragliano C.F., Lilienfeld A.M.: Incidence of first hospitalizations for ulcerative colitis, ulcerative proctitis, and Crohn's disease in Baltimore.
Gastroent. 72, 1163, 1977

- 352) Mendeloff A.I.: Epidemiology of Crohn's disease.
Z.Gastroenterol. 17, 66-69, 1979
- 353) Metzger W.H., Ranganath K.A.: Crohn's disease
presenting as a gastrocolic fistula.
Amer.J.Gastroent. 65, 258-261, 1976
- 354) Meuwissen S.G.M., Schellekens P.Th.A., Huismans L.,
Tytgat G.N.: Impaired anamnestic cellular immune
response in patients with Crohn's disease.
Gut 16, 854-860, 1975
- 355) Meuwissen S.G.M., Pape K.S.S.B., Oushoorn H.H.,
Agenant D., Tytgat G.N.J.: Crohn's disease of the
colon: analysis of the diagnostic value of radiology,
endoscopy and histology.
Dig.Dis. 21, 81-87, 1976
- 356) Meuwissen S.G.M., Feltkamp-Vroom Th.M., Brutel
de la Riviere A., von dem Borne A.E.G.Kr.,
Tytgat G.N.J.: Analysis of the lymphoplasmacytic
infiltrate in Crohn's disease, with special referen-
ce to identification of lymphocyte-subpopulations.
Gut 17, 770-780, 1976
- 357) Meyers S., Sachar D.B., Taub R.N., Janowitz H.D.:
Anergy to dinitrochlorobenzene and depression of
T lymphocytes in Crohn's disease and ulcerative
colitis.
Gut 17, 911-915, 1976
- 358) Meyers S., Sachar D.B., Taub R.N., Janowitz H.D.:
Significance of anergy to dinitrochlorobenzene
(DNCB) in inflammatory bowel disease: family and
postoperative studies.
Gut 19, 249-252, 1978
- 359) v.Mikulicz-Radecki J.G.: Moderne Aspekte bei
Diagnostik und Therapie von Colitis ulcerosa und
Morbus Crohn.
Diagnostik 10, 289-294, 1977
- 360) Miller B., Fervers F., Rohbeck R., Strohmeier G.:
Zuckerkonsum bei Patienten mit Morbus Crohn.
Verh.Dtsch.Gesell.Inn.Med. 82, 239, 1976

- 361) Miller E.M., Moss A.A., Kressel H.Y.: Duodenal involvement with Crohn's disease: a spectrum of radiographic abnormality.
Amer.J.Gastroent. 71, 107-116, 1979
- 362) Miller D.S., Keighley A.G., Langman M.J.S.: Changing patterns in epidemiology of Crohn's disease.
Lancet 2, 691-693, 1974
- 363) Mistillis S.P., Skyring A.P., Goulston S.J.M.: Pericholangitis and ulcerative colitis.
Ann.Intern.Med. 63, 1-17, 1965
- 364) Mitchell D.N., Rees R.J.W.: A transmissible agent from sarcoid tissue.
Lancet 1, 81-84, 1969
- 365) Mitchell D.N., Rees R.J.W.: Agent transmissible from Crohn's disease tissue.
Lancet 2, 168-171, 1970
- 366) Mitchell D.N., Rees R.J.W.: Sarcoidosis and Crohn's disease.
Proc.roy.Soc.Med. 64, 20-21, 1971
- 367) Mitchell D.N., Rees R.J.W.: Further observations on the transmissibility of Crohn's disease.
Ann.New York Academy of Sciences 278, 546-557, 1976
- 368) Mitchell D.N., Rees R.J.W., Goswami K.K.A.: Transmissible agents from human sarcoid and Crohn's disease tissues.
Lancet 2, 761-765, 1976
- 369) Mitchell D.N., Parent K.: Cell wall-defective Pseudomonas-like bacteria: Their possible significance in the etiology of Crohn's disease.
Z.Gastroenterol. 17, 109-112, 1979
- 370) Mörl M., Grüter M.: Die Leber bei Morbus Crohn.
Münch.med.Wschr. 117, 637-638, 1975
- 371) Mörl M., Koch H., Rösch W., Frühmorgen P., Zeus J.: Familiäre Enterocolitis regionalis Crohn.
Dtsch.med.Wschr. 101, 493-496, 1976
- 372) Mörl M., Fuchs H., Riemann J.: Seltene Fistelbildungen bei Enterocolitis regionalis Crohn.
Med.Klinik 71, 814-819, 1976

- 373) Mörl M., Zöberlein H.G., Classen M.: Morbus Crohn: Verlauf und Prognose bei 169 Kranken.
Dtsch.med.Wschr. 103, 1325-1329, 1978
- 374) Monconduit M., Cavellier B., Deshayes P., Hecketsweiler C.: Rheumatic symptoms in Crohn's disease and the HLA system.
Biomedicine 27, 41-42, 1977
- 375) Monk M., Mendeloff A.I., Siegel C.I. et al:
An epidemiological study of ulcerative colitis and regional enteritis among adults in Baltimore. I. Hospital incidence and prevalence.
Gastroent. 53, 198-210, 1967
- 376) Monk M., Mendeloff A.I., Siegel C.I., Lilienfeld A.:
An epidemiological study of ulcerative colitis and regional enteritis among adults in Baltimore. II. Social and demographic factors.
Gastroent. 56, 847-857, 1969
- 377) Monteiro E., Fossey J., Shiner M., Drasar B.:
Antibacterial antibodies in rectal and colonic mucosa in ulcerative colitis.
Lancet 1, 249-251, 1971
- 378) Morson B.C.: Pathologisch-anatomische Veränderungen des Dickdarmes und der Analregion bei Crohn'scher Erkrankung.
Z.Gastroenterol. 2, 255-268, 1964
- 379) Morson B.C.: Histopathology of Crohn's disease.
Scand.J.Gastroent. 6, 573-575, 1971
- 380) Morson B.C.: The early histological lesion of Crohn's disease.
Proc.roy.Soc.Med. 65, 71-72, 1972
- 381) Morson B.C.: Pathology of Crohn's disease.
Clin.Gastroent. 1/2, 265-277, 1972
- 382) Mountain J.C.: Cutaneous ulceration in Crohn's disease.
Gut 11, 18-26, 1970
- 383) Mueller C.E., Seeger J.F., Martel W.:
Ankylosing spondylitis and regional enteritis.
Radiology 112, 579-581, 1974

- 384) Myllärniemi H., Nickels J.: Scanning electron microscopy of Crohn's disease and ulcerative colitis of the colon.
Virchows Arch. A Path.Anat.and Histol. 385, 343-350, 1980
- 385) Myren J., Gione E., Hertzberg J.N., Rygvold O., Semb L.S., Fretheim B.: Epidemiology of ulcerative colitis and regional enterocolitis in Norway.
Scand.J.Gastroent. 5, 385-390, 1971
- 386) Myren J.: Epidemiology of Crohn's disease.
In: Weterman J.T., Pena A.S., Booth C.C.: The management of Crohn's disease. Excerpta Medica, S.32-36, Amsterdam, Oxford 1976
- 387) Nägele E.: Röntgenuntersuchung bei Morbus Crohn.
Med.Klinik 70, 733-742, 1975
- 388) Nasu T.: Takayasu's truncoarteriitis in Japan.
Path.microbiol. (Basel) 43, 140-146, 1975
- 389) Nedbal J.: Die urogenalen Komplikationen der wegen Proktokolitis Operierten.
Schweiz.med.Wschr. 101, 723-728, 1971
- 390) Neher M.: Blasen-Darm-Fisteln.
Dtsch.Med.Wschr. 100, 1378-1389, 1975
- 391) Nelson S.W.: Some interesting and unusual manifestations of Crohn's disease ("regional enteritis") of the stomach, duodenum and small intestine.
Amer.J.Roentgenol. 107, 86-101, 1969
- 392) Nivatvongs S.: Crohn's disease of the appendix: Report of a case and review of the literature.
Dis.Col.& Rect.27, 361-363, 1978
- 393) Norlen B.J., Krause M., Bergman L.: An epidemiological study of Crohn's disease.
Scand.J.Gastroent. 5, 385-390, 1970
- 394) Novis B.H., Marks I.N., Bank S., Louw J.H.: Incidence of Crohn's disease at Groote Schuur Hospital during 1970-1974.
S.Afr.Med.J. 49, 693-697, 1975

- 395) Nugent F.W., Glaser D., Herlihy L.F.: Crohn's colitis associated with granulomatous bone disease. *New Engl.J.Med.* 294, 262-264, 1976
- 396) Nugent F.W., Richmond M., Park S.K.: Crohn's disease of the duodenum. *Gut* 18, 115-120, 1977
- 397) Öhmichen M., Reifferscheid P.: Intramural ganglion cell degeneration in inflammatory bowel disease. *Dig.* 15, 482-496, 1977
- 398) Okoh O., Zimmermann W.V.: Perforierende Ileitis regionalis bei einem 4 Wochen alten Frühgeborenen. *Pädiat.Prax.* 19, 243-247, 1977/78
- 399) Orr M.M., Tamarind D.L., Cook J., Irving M.H.: Preliminary studies on the response of rabbit bowel to intramural injections of L-form bacteria. *Brit.J.Surg.* 61, 921, 1974
- 400) Otto H.F., Bettmann I., Weltzien J.V.: Morbus-Crohn-assoziierte Karzinome des Intestinaltraktes. *Z.Gastroenterol.* 18, 583-593, 1980
- 401) Owyang C., Miller L.J., Lie J.T., Fleming C.R.: Takayasu's arteritis in Crohn's disease. *Gastroent.* 76, 825-828, 1979
- 402) Paget M.E.T., Owens M.P., Peniston C.W.O., Mathewson C.Jr.: Massive upper gastrointestinal tract hemorrhage. *Arch.Surg.* 104, 397-400, 1972
- 403) Parent K., Barret J., Wilson J.D.: Investigation of the pathogenetic mechanisms in regional enteritis with in vitro lymphocyte cultures. *Gastroent.* 61, 431, 1971
- 404) Parent K., Mitchell P.D.: Bacterial variants: Etiologic agent in Crohn's disease. *Gastroent.* 71, 365-368, 1976
- 405) Parent K., Mitchell P.D.: Cell wall-defective variants of Pseudomonas-like (Group Va) bacteria in Crohn's disease. *Gastroent.* 75, 368-372, 1978
- 406) van Patter W.N., Bargaen J.A., Dockerty M.B., Feldman W.H., Mayo C.W., Waugh J.M.: Regional enteritis. *Gastroent.* 26, 347-417, 1954

- 407) Peach S., Lock M.R., Katz D., Todd I.R., Tabaqchali S.: Mucosal-associated bacterial flora of the intestine in patients with Crohn's disease and in a control group.
Gut 19, 1034-1042, 1978
- 408) Perrett A.D., Truelove S.C., Massarella G.R.: Crohn's disease and carcinoma of the colon.
Brit.med.J. 2, 466, 1968
- 409) Perrett A.D., Wrigth R., Higgins G., Johnston H.H., Massarella G.R., Truelove S.C.: The liver in ulcerative colitis.
Quart.J.Med. 40, 211-238, 1971
- 410) Perrett A.D., Higgins G., Johnston G.H., Massarella G.R., Truelove S.C., Wright R.: The liver in Crohn's disease.
Quart.J.Med. 158, 187-209, 1971
- 411) Phillpotts R.J., Hermon-Taylor J., Brooke B.N.: Virus isolation studies in Crohn's disease: a negative report.
Gut 20, 1057-1062, 1979
- 412) Poulsen S.S., Christensen K.C., Petri M., Jarnum S.: Stereomicroscopic examination of stained rectal biopsies in ulcerative colitis and Crohn's disease.
Scand.J.Gastroent. 15, 535-544, 1980
- 413) Present D.H., Rabinowitz J.G., Banks P.A. et al: Obstructive hydronephrosis, a frequent but seldom recognised complication of granulomatous disease of the bowel.
New Engl.J.Med. 280, 523, 1969
- 414) Price A.B., Morson B.L.: Inflammatory bowel disease. The surgical pathology of Crohn's disease and Morbus Crohn.
Hum.Patholog. 6, 7-29, 1975
- 415) Prior P., Fielding J.F., Waterhouse J.A. et al: Mortality in Crohn's disease.
Lancet 1, 1135-1136, 1970

- 416) Rabin B.S., Rogers S.J.: Nonpathogenicity of antiintestinal antibody in the rabbit.
Amer.J.Pathology 83, 269-278, 1976
- 417) Rankin G.B., Watts H.D., Melnyk C.S., Kelley M.L.Jr.: National cooperative Crohn's disease study: Extraintestinal manifestations and perianal complications.
Gastroent. 77, 914-920, 1979
- 418) Rawcliffe P.M., Truelove S.C.: Breakfast and Crohn's disease.
Brit.med.J.3, 539-540, 1978
- 419) Reiner L., Freed A., Bloom A.:
Enterovenous fistulization in Crohn's disease.
JAMA 239, 130-132, 1978
- 420) Rentz T.W., Warden C.S., Garcia F.J., Kovalcik P.J.:
Crohn's disease with spontaneous ileoumbilical and ileovesical fistulae.
Dig.Dis. and Sciences 24, 316-318, 1979
- 421) Richens E.R., Williams M.J., Gough K.K., Ancill R.J.: Mixed lymphocyte reaction as a measure of immunological competence of lymphocytes from patients with Crohn's disease.
Gut 15, 24, 1974
- 422) Riemann J.F.: Ultrastrukturelle Befunde bei Ileocolitis Crohn.
Z.Gastroenterol. 14, 24, 1976
- 423) Riemann J.F.: Viral agents in Crohn's disease.
Acta Hepato-Gastroenterol. 24, 403-404, 1977
- 424) Riemann J.F.: Further electron microscopic evidence of virus-like particles in Crohn's disease.
Acta Hepato-Gastroenterol. 24, 116-118, 1977
- 425) Riemann J.F., Demling: Zur Ätiologie der Enteritis regionalis Crohn.
Dtsch.med.Wschr. 104, 787-789, 1979
- 426) Ritchie J.K., Lennard-Jones J.E.:
Crohn's disease of the distal large bowel.
Scand.J.Gastroent. 11, 433-436, 1976
- 427) Roche J.K., Huang E.S.: Viral DNA in inflammatory bowel disease.
Gastroent. 72, 228-233, 1977

- 428) Rösch W.: Morbus Crohn des oberen Verdauungs-
traktes.
Dtsch.med.Wschr. 98, 481-484, 1973
- 429) Rösch W.: Der Morbus Crohn des Magens und seine
diagnostischen Probleme.
Dtsch.med.Wschr. 103, 433-434, 1978
- 430) Rogers B.H.G., Clark L.M., Kirsner J.B.:
The epidemiologic and demographic characteristics
of inflammatory bowel disease: an analysis of a
computerized file of 1400 patients.
J.Chronic.Dis. 24, 743-773, 1971
- 431) Rosen V.J., Gitnick G.L., Hertweck S.A.,
Arthur M.A.: Electron microscopy of viruses in
inflammatory bowel disease.
Gastroent. 74, 1087, 1978
- 432) Roth J.L.A., Valdes-Dapena A., Stein G.N., Bockus
H.L.: Toxic megacolon in ulcerative colitis.
Gastroent. 37, 239-255, 1959
- 433) Rotterdam H., Korelitz I., Sommer S.:
Microgranulomas in grossly normal rectal mucosa
in Crohn's disease.
Amer.J.Clin.Pathol. 67, 550, 1977
- 434) Rozen P., Flatau E., Schujman E., Gefel A.:
Variability of splenomegaly in Crohn's disease.
Amer.J.Gastroent. 67, 489-493, 1977
- 435) Rozen P., Zonies J., Jekutieli P., Gillat P.:
Crohn's disease in the Jewish population of
Telaviv-Jaffo.
Gastroent. 76, 25-30, 1979
- 436) Ruddell W.S.J., Lovell D., Blendis L.M.:
Bowel mucosa in Crohn's disease.
Lancet 1, 539-540, 1976
- 437) Ruddell W.S.J., Blendis L.M., Lovell D.:
Rectal potential difference and histology in
Crohn's disease.
Gut 18, 284-289, 1977
- 438) Rueff F., Grabiger A., Bohmert H., Hamperl D.,
Hoffmann K.: Zur Klinik des Morbus Crohn.
Münch.med.Wschr. 117, 1009-1015, 1975

- 439) Ruge W., Köhler J., Fromm H., Schindler D.,
Ganzler H.: Hyperoxalurie bei Darm- und
Lebererkrankungen.
Z.Gastroenterol. 15, 45-55, 1977
- 440) Russell A.S., Schlaut J.W.: HL-A antigens in
inflammatory bowel disease.
Lancet 1, 451, 1974
- 441) Rutgeerts P., Ghooos Y., Vantrappen G.:
Bile acid studies in patients with Crohn's
colitis.
Gut 20, 1072-1077, 1979
- 442) Ryan F.P., Smart R.C., Holdsworth C.D., Preston
F.E.: Hyposplenism in inflammatory bowel disease.
Gut 19, 50-55, 1978
- 443) Sachar D.B., Taub R.N., Brown S.M., Present D.,
Korelitz B., Janowitz H.D.: Impaired lymphocyte
responsiveness in inflammatory bowel disease.
Gastroent. 64, 203-209, 1973
- 444) Sachar D.B., Taub R.N., Janowitz H.D.: A trans-
missible agent in Crohn's disease? New pursuit of
an old concept.
New Engl.J.Med. 293, 354-355, 1975
- 445) Sachar D.B., Taub R.N., Ramachandar K., Meyers S.,
Forman S.P., Douglas S.D., Janowitz H.D.:
T and B lymphocytes and cutaneous anergy in inflam-
matory bowel disease.
Ann.N.Y.Sci. 278, 565-573, 1976
- 446) Sachar D.B., Auslander M.O.: Missing pieces in
the puzzle of Crohn's disease.
Gastroent. 75, 745-748, 1978
- 447) Sachar D.B., Auslander M.O., Walfish J.S.:
Aetiological theories of inflammatory bowel disease.
Clin.Gastroent. 9, 231, 1980
- 448) Schachter H., Goldstein M.J., Kirsner J.B.:
Toxic dilation complicating Crohn's disease of
the colon.
Gastroent. 53, 136-142, 1967

- 449) Schachter H., Kirsner J.B.: Definitions of inflammatory bowel disease of unknown etiology. *Gastroent.* 68, 591-600, 1975
- 450) Schattenkirchner M., Krüger K., Herzer P.: B 27-positive Krankheiten. *Münch.med.Wschr.* 122, 1725-1728, 1980
- 451) Schier J.: Anal fistulas in regional enteritis. In: Hoferichter J.: *Progress in Proctology* S.47 Springer Berlin, Heidelberg, New York, 1969
- 452) Schmidt G.T., Lennard-Jones J.E., Morson B.C., Yuong A.C.: Crohn's disease of the colon and its distinction from diverticulitis. *Gut* 9, 7-16, 1968
- 453) Schmitz-Moormann P., Malchow H., Miller B., Brandes J.W.: Häufigkeit und Vorkommen der epitheloid-zelligen Granulome in Rektum und Kolonbiopsien bei Morbus Crohn. Ein Beitrag zur formalen Pathogenese. *Z.Gastroenterol.* 5, 287-295, 1979
- 454) Schneiersen S.S., Garlock J.H., Shore B., Stuart W.D., Steinglass M., Aronson B.: Studies on the viral etiology of regional enteritis and ulcerative colitis: a negative report. *Amer.J.Dig.Dis.* 7, 839-843, 1962
- 455) Schramm H., Bosseckert H., Petrat H.: Toxisches Megakolon bei Morbus Crohn. *Dt.Z.Verdaul.-u.Stoffwechselkr.* 39, 275-278, 1979
- 456) Schuffler M.D., Chaffee R.G.: Small intestinal biopsy in a patient with Crohn's disease of the duodenum: the spectrum of abnormal findings in the absence of granulomas. *Gastroent.* 76, 1009-1014, 1979
- 457) Schuller J.L., Picket-von Ulsen J., Veerken I.V.D., Stolz E.: Antibodies against Chlamydia of lymphogranuloma venereum type in Crohn's disease. *Lancet* 1, 19-20, 1979
- 458) Schwartz S.E., Siegelbaum S.P., Fazio T.L., Hubbell C., Henry J.B.: Regional enteritis: evidence for genetic transmission by HLA typing. *Ann.Intern.Med.* 93, 424-427, 1980

- 459) Seaman W.B.: Disease of the colon: new concepts, old problems.
Radiology 100, 251-269, 1971
- 460) Segal A.W., Loewi G.: Neutrophil dysfunction in Crohn's disease.
Lancet 2, 219-221, 1976
- 461) Seiler P., Ammann R., Lütolf U., Knoblauch M., Lämmler J., Deyhle P., Bihrer R., Fumagalli I., Leemann A., Stuby K.:
Cholelithiasis bei Morbus Crohn.
Schweiz.med.Wschr. 104, 927-929, 1974
- 462) Sell G., Spohn K., Yamada E., Wachter P.W.:
Die Enteritis regionalis Crohn.
Therapiewoche 25, 1-27, 1975
- 463) Sellnik J.L.: Early signs of Crohn's disease.
In: Weternan J.T., Pena A.S., Booth C.C.: The management of Crohn's disease. Excerpta Medica, S.70-72, Amsterdam, Oxford 1976
- 464) Shalev E., Fahrlander H.: Die Rezidivhäufigkeit bei operiertem und nicht-operiertem Morbus Crohn.
Schweiz.med.Wschr. 105, 336-338, 1975
- 465) Sheehan D.: The afferent nerve supply of the mesentery and its significance in the causation of abdominal pain.
J.Anat. 67, 23, 1963
- 466) Shorter R.G., Spencer R.J., Huizenga K.A.:
Inhibition of in vitro cytotoxicity of lymphocytes from patients with ulcerative colitis and granulomatous colitis for allogeneic colonic epithelial cells using horse antihuman thymus serum.
Gastroent. 54, 227-231, 1968
- 467) Shorter R.G., Cardoza M., Spencer R.J., Huizenga K.A.:
Further studies of an in vitro cytotoxicity of lymphocytes from patients with ulcerative and granulomatous colitis for allogeneic colonic epithelial cells, including the effect of colectomy.
Gastroent. 56, 304-309, 1969 a

- 468) Shorter R.G., Cardoza M., Huizenga K.A.,
ReMine S.G., Spencer R.J.: Further studies
of in vitro cytotoxicity of lymphocytes for
colonic epithelial cells.
Gastroent. 57, 30-35, 1969 b
- 469) Shorter R.G., Huizenga K.A., Spencer R.J., Aas J.,
Guy S.K.: Cytophilic antibody and the cytotoxicity
of lymphocytes for colonic cells in vitro.
Amer.J.Dig.Dis. 16, 673-679, 1971
- 470) Shorter R.G., Huizenga K.A., Spencer R.J.:
A working hypothesis for the etiology and pathoge-
nesis of nonspecific inflammatory bowel disease.
Amer.J.Dig.Dis. 17, 1024-1032, 1972
- 471) Shove D.C., Morson B.C.: Histopathology of rectal
biopsies in Crohn's disease.
In: Weterman J.T., Pena A.S., Booth C.C.: The mana-
gement of Crohn's disease. Excerpta Medica, S.20-23,
Amsterdam, Oxford 1976
- 472) Siegelbaum S.P., Fazio T.L., Schwartz S.E.:
Evidence supporting a genetic pathogenesis for
regional enteritis - prospective familial study
(abstr.).
Gastroent. 76, 1247, 1979
- 473) Simonowitz D., Block G.E., Riddell R.H., Kraft S.C.,
Kirsner J.B.: The production of an unusual tissue
reaction in rabbit bowel injected with Crohn's
disease homogenates.
Surgery 82, 211-218, 1977
- 474) Simpkins K.C.: The barium enema in Crohn's colitis.
In: Weterman J.T., Pena A.S., Booth C.C.: The mana-
gement of Crohn's disease. Excerpta Medica, S.62-66,
Amsterdam, Oxford 1976
- 475) Singleton J.W.: National cooperative Crohn's disease
study: results of drug treatment.
Gastroent. 72, 1133, 1977
- 476) Smith F.W., Law D.H., Nickel W.F., Sleisenger M.H.:
Fulminant ulcerative colitis with toxic dilatation
of the colon: medical and surgical management of
eleven cases with observations regarding etiology.
Gastroent. 42, 233-243, 1962

- 477) Smith R.L., Sessions J.T.Jr.:
The genitourinary manifestations of Crohn's disease.
Gastroent. 70, 5, 1976
- 478) Soltis R.D., Hasz D., Morris M.J., Wilson I.D.:
Evidence against the presence of circulating
immune complexes in chronic inflammatory bowel
disease.
Gastroent. 76, 1380-1385, 1979
- 479) Soren A.: Joint affections in regional enteritis.
Arch.Intern.Med. 117, 78-83, 1966
- 480) Spark R.P.: Filiform polyposis of the colon: first re-
port in a case of transmural colitis (Crohn's disease).
Dig.Dis. 21, 809-814, 1976
- 481) Stanford J.L., Burnham W.R., Lennard-Jones J.E.,
Bird R.G.: Mycobacteria and inflammatory bowel disease.
Lancet 1, 444, 1979
- 482) Staniland J.R., Ditchburn, deDombal: Clinical presen-
tation of diseases of the large bowel. A detailed
study of 642 patients.
Gastroent. 22, 222, 1976
- 483) Stauffer J.Q.: Hyperoxaluria and intestinal disease:
the role of steatorrhea and dietary calcium in
regulating intestinal oxalate absorption.
Dig.Dis. 22, 921-928, 1977
- 484) Steele M., Deveney C., Burchell M.: Diagnosis and
management of colovesical fistulas.
Dis.Col.& Rect. 22, 27-30, 1979
- 485) Steigmann F.: Urinary tract complications in
regional enteritis.
Amer.J.Gastroent. 59, 389-396, 1973
- 486) Steinberg D.M., Cooke W.T., Alexander-Williams J.:
Free perforation in Crohn's disease.
Gut 14, 187-190, 1973
- 487) Steinberg D.M., Cooke W.T., Alexander-Williams J.:
Abscess and fistulae in Crohn's disease.
Gut 14, 865-869, 1973
- 488) Sternquist J.C., Bubrick M.P., Hitchcock C.R.:
Enterocutaneous fistula.
Dis.Col.& Rect. 21, 578-581, 1978

- 489) Stobo J.D., Tomasi T.B., Huizenga K.A., Spencer R.J., Shorter R.G.: In vitro studies of inflammatory bowel disease. Surface receptors of the mononuclear cell required to lyse allogenic colon epithelial cells.
Gastroent. 70, 171-176, 1976
- 490) Stone W., Veidenheimer M.C., Corman M.L., Collier J.A.: The dilemma of Crohn's disease: long-term follow-up of Crohn's disease of the small intestine. Dis.Col.& Rect. 20, 372-376, 1977
- 491) Streuli R., Pouliadis G.: Periostale Knochenneubildung beim Morbus Crohn.
Schweiz.med.Wschr. 108, 518-522, 1978
- 492) Strickland R.G., Sachar D.B.: The immunology of inflammatory bowel disease.
In: Progress in Gastroenterology. Vol.III (Ed.) Jerzy Glass, GB pp 821-838, 1977
- 493) Talstad I., Gjone E.: The disease activity of ulcerative colitis and Crohn's disease.
Scand.J.Gastroent. 11, 403-408, 1976
- 494) Tabaqchali S., O'Donoghue D.P., Bettelheim K.A.: E.coli antibodies in patients with inflammatory bowel disease.
Gut 19, 108-113, 1978
- 495) Taub R.N., Sachar D.B., Siltzbach L.E. et al: Transmission of ileitis and sarcoid granulomas to mice.
Trans.Assoc.Amer.Phys. 87, 219-224, 1974
- 496) Taub R.N., Sachar D., Janowitz H., Siltzbach L.E.: Induction of granulomas in mice by inoculation of tissue homogenates from patients with inflammatory bowel disease and sarcoidosis.
Ann.N.Y.Sci. 278, 560-563, 1976
- 497) Teja K., Crum C.P., Friedman C.: Giant cell arteritis and Crohn's disease.
Gastroent. 78, 796-802, 1980
- 498) Thayer W.R., Brown M. Huyett S.M.: E.coli O:14 and colon hemagglutinating antibodies in inflammatory bowel disease.
Gastroent. 57, 311-318, 1969

- 499) Thayer W.R.Jr.: Are the inflammatory bowel diseases immune complex diseases?
Gastroent. 70, 136-137, 1976
- 500) Thompson W.M., Cockrill H., Rice R.P.:
Regional enteritis of the duodenum.
Amer.J.Roentgenol.Radium TherNuclMed. 123,
252-261, 1975
- 501) Truelove S.C.: The course and prognosis of Crohn's disease.
In: Weterman J.T., Pena A.S., Booth C.C.: The management of Crohn's disease. Excerpta Medica, S.132-134, Amsterdam, Oxford 1976
- 502) Truelove S.C., Pena A.S.: Course and prognosis of Crohn's disease.
Gut 17, 192-201, 1976
- 503) Turina A., Schamann S., Waldvogel B.: Crohn's disease des Ösophagus.
Dtsch.med.Wschr. 93, 2097, 1968
- 504) Tuxen P.A., Castro A.F.: Rectovaginal fistula in Crohn's disease.
Dis.Col.& Rect. 22, 58-62, 1979
- 505) Vandenbroucke J., Vantrappen G., Tytgat G., Rutgeerts L., Ponette E.: Die Ileocolitis Crohn.
Internist 9, 335-343, 1968
- 506) Vantrappen G.: A prospective study of colonoscopy in Crohn's disease.
In: Weterman J.T., Pena A.S., Booth C.C.: The management of Crohn's disease. Excerpta Medica, S.79-83, Amsterdam, Oxford 1976
- 507) Vince A., Dyer W.N., O'Grady F.W., Dawson A.M.: Bacteriologic studies in Crohn's disease.
J.Med.Microbiology 5, 219, 1972
- 508) Walker J., Greaves N.: Delayed hypersensitivity and lymphocyte transformation in Crohn's disease and proctocolitis (abstr.).
Gut 10, 414, 1969
- 509) Ward M.: The pathogenesis of Crohn's disease.
Lancet 2, 903-905, 1977

- 510) Warren S., Sommers S.C.: Cicatrising enteritis (regional ileitis) as a pathologic entity. Amer.J.Pathol. 24, 475, 1948
- 511) Weedon D.D., Shorter R.G., Ilstrup D.M., Huizenga K.A., Taylor W.F.: Crohn's disease and cancer. New Engl.J.Med. 289, 1099-1102, 1973
- 512) Wells C.: Ulcerative colitis and Crohn's disease. Ann.Roy.Coll.Surg.Eng. 11, 105-120, 1952
- 513) West C.F.: Vesico-enteric fistulas. Surg.Clin. of North America 53, 565-570, 1973
- 514) Weterman J.T.: The value of colonoscopy in Crohn's disease.
In: Weterman J.T., Pena A.S., Booth C.C.: The management of Crohn's disease. Excerpta Medica, S.84-87, Amsterdam, Oxford 1976
- 515) Weterman J.T.: Retrospective study of 226 patients with Crohn's disease.
In: Weterman J.T., Pena A.S., Booth C.C.: The management of Crohn's disease. Excerpta Medica, S.135-137, Amsterdam, Oxford 1976
- 516) Whorwell P.J., Phillips C.A., Beeken W.L.: Further studies of viral agents in Crohn's disease. Gastroent. 72, 1149, 1977
- 517) Whorwell P.J., Beeken W.L., Philipps C.A., Little P.K., Roessner K.D.: Isolation of reovirus-like agents from patients with Crohn's disease. Lancet 2, 1169-1171, 1977
- 518) Whorwell P.J., Hossenbocus, Eade O.E., Bamforth J.: Crohn's disease in a husband and wife. Lancet 1, 186-187, 1978
- 519) Whorwell P.J., Davidson I.W., Beeken W.L., Wright R.: Search by immunofluorescence for antigens of rotavirus, Pseudomonas maltophilia and Mycobacterium kansasii in Crohn's disease. Lancet 2, 697-698, 1978
- 520) Wilk P.J., Fazio V., Turnbull R.B.: The dilemma of Crohn's disease: ileoduodenal fistula complicating Crohn's disease. Dis.Col.& Rect. 20, 387-392, 1977

- 521) Williams C.B.: Koloskopie: Diagnostische Bedeutung bei entzündlichen Erkrankungen des Kolons.
In: Gastroenterologische Endoskopie, Hrsg.: R.Ottenjahn, M.Classen, 189-191, Enke, Stuttgart 1979
- 522) Williams R.C., Gibbons R.J.: Inhibition of bacterial adherence by secretory immunoglobulin A: a mechanism of antigen disposal.
Science 177, 697, 1972
- 523) Williams W.J.: Histology of Crohn's syndrome.
Gut 5, 510-516, 1964
- 524) Wise L., Kyriakos M., McCown A., Ballinger W.F.: Crohn's disease of the duodenum.
Amer.J.Surg. 121, 184-194, 1971
- 525) Wright R., Truelove S.C.: Autoimmune reactions in ulcerative colitis.
Gut 7, 32-40, 1966
- 526) Wyatt R.G., Kapikian A.Z.: Viral agents associated with acute gastroenteritis in humans.
Amer.J.Clin.Nutr. 30, 1857-1870, 1977
- 527) Yamase K., Masuda K., Shinada S., Yamada Y.: Regional enteritis in Japan. A review of 548 cases.
Int.Surg. 47, 497-502, 1967
- 528) Zeus J., Fröhnmorgen P., Rösch W.: Entzündliche Dickdarmerkrankungen.
Z.Allgemeinmed. 1447-1452, 1974
- 529) Zilkens K.W., Peters H.: Die Ileitis terminalis als krebsbegünstigende Vorerkrankung.
Med.Klinik 74; 1713-1715, 1979

7. Lebenslauf

Am 26.5.1951 wurde ich als Sohn des Kraftfahrers Martin Attenberger und seiner Ehefrau Rosa, geb. Tretter, in Freising geboren.

Von 1957 bis 1962 besuchte ich die Volksschule in Freising und von 1962 bis 1971 das Josef-Hofmiller-Gymnasium in Freising. Dort legte ich im Juni 1971 die Reifeprüfung ab.

Im Oktober des gleichen Jahres begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Studium der Humanmedizin. Dort bestand ich am 22.5.1978 die ärztliche Prüfung.

Meine berufliche Tätigkeit begann ich im Dezember 1978 als Assistent in der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Bogen an der Donau. Vom Juli 1980 bis Mai 1981 war ich im Rahmen des Zivildienstes an der II.Medizinischen Klinik der Universität München tätig. Seit 16.5.1981 gehöre ich als Assistent der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Freising an.

